

UNIVERSITE DE PARIS SUD
FACULTE DE MEDECINE — KREMLIN-BICETRE

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

46

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Serge HAMEL

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 1^{er} décembre 1942 à Paris-4^e

Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 1971

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES EPITHELIOMAS DU RHINOPHARYNX**

*A propos de 107 cas
observés à l'Institut Gustave Roussy
de 1960 à 1967*

Président : M. Pierre DENOIX, Professeur

IMPRESSIONS C. L. J.
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1971

UNIVERSITE DE PARIS SUD
FACULTE DE MEDECINE — KREMLIN-BICETRE

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Serge HAMEL

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 1^{er} décembre 1942 à Paris-4^e

Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 1971

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES EPITHELIOMAS DU RHINOPHARYNX**

*A propos de 107 cas
observés à l'Institut Gustave Roussy
de 1960 à 1967*

Président : M. DENOIX, Professeur

IMPRESSIONS C. L. J.
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1971



A MES PARENTS

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DENOIX

Chirurgien des Hôpitaux
Professeur de Clinique Carcinologique
Membre de l'Académie de Chirurgie
Directeur de l'Institut Gustave Roussy

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

*En témoignage de ma grande admiration
et de mon profond respect.*

A MON MAITRE D'EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ LEMARIEY

Oto-Rhino-Laryngologiste honoraire des Hôpitaux de Paris

Il a guidé mes premiers pas dans la spécialité. Sa conception de la laryngologie infantile, sa virtuosité d'endoscopiste, son profond humanisme resteront pour moi un exemple.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de mon admiration et de mes sentiments profondément respectueux.

A MES MAITRES D'INTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT MADURO

Professeur honoraire à la Faculté de Médecine de Paris
Oto-Rhino-Laryngologiste honoraire des Hôpitaux de Paris

Il a guidé le début de mon Internat avec bienveillance.

La richesse et le dynamisme de son enseignement sont pour moi l'objet d'une grande admiration.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de mes sentiments profondément respectueux et reconnaissants.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL CONTE

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux de Paris

Il m'a enseigné de précieuses notions de pathologie et de thérapeutique générales.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma respectueuse admiration.

A MES MAITRES D'INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR HONORÉ SERGENT

Oto-Rhino-Laryngologiste honoraire des Hôpitaux de Paris

Il m'a permis de compléter mon expérience de la pathologie auriculaire de l'enfance.

En témoignage de mon profond respect.

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN BOURDIAL

Oto-Rhino-Laryngologiste honoraire des Hôpitaux de Paris

Qu'il soit assuré de ma respectueuse gratitude et de mon admiration pour la clarté de son enseignement.

A MES MAITRES D'INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR YVES CACHIN

Chef de Service O.R.L. de l'Institut Gustave Roussy

Il m'a fait l'honneur de me confier cette thèse. Je lui dois ma formation cancérologique. La rigueur scientifique de ses conceptions, la richesse exceptionnelle de son enseignement théorique et pratique sont pour moi l'objet d'une grande admiration.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN LABAYLE

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux de Paris

Il m'a accueilli dans son service de l'Hôpital Saint-Louis avec une grande bienveillance. Sa virtuosité opératoire, sa recherche constante de l'amélioration des techniques chirurgicales resteront pour moi l'idéal à atteindre.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma très grande reconnaissance et de ma respectueuse admiration.

A MES MAITRES D'INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI MULER
Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux de Paris

*Il m'a fait bénéficier de son expérience en
Otologie et en Chirurgie Plastique.
La sûreté de son diagnostic, son habileté
opératoire font toute mon admiration.
Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage
de ma respectueuse reconnaissance.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FRANÇOIS PAQUELIN
Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux de Paris

*Il a bien voulu me prodiguer ses conseils
et me faire bénéficier de son expérience
en laryngologie infantile.
Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage
de ma gratitude et de mon respectueux
attachement.*

A MES MAITRES

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE FLEURY

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAUL FOUET

Médecin des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAURICE GRELLET

Stomatologiste des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN-LUCIEN GRIGNON

Stomatologiste des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE DOCTEUR YVES LALLEMANT

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI MOULONGUET

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE DOCTEUR GILBERT SENECHAL

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux de Paris

En remerciement pour leur enseignement.

PLAN

INTRODUCTION	15
RAPPEL ANATOMIQUE	19
Histologie	23
Drainage lymphatique du cavum	24
MATERIEL D'ETUDE	29
ORIGINE GEOGRAPHIQUE. HYPOTHESES ETIOLOGIQUES	33
Origine géographique des malades traités à l'Institut Gustave Roussy de 1960 à 1967	33
Répartition mondiale du cancer du nasopharynx	34
Hypothèses étiologiques	35
1) <i>Facteurs extrinsèques</i>	35
2) <i>Facteurs intrinsèques</i>	37
3) <i>Théorie mixte</i>	37
4) <i>Problèmes immunologiques</i>	37
5) <i>Effet cancérigène hypothétique de l'irradiation du cavum</i>	38
6) <i>Conclusion</i>	39
CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC	41
I) Difficultés diagnostiques	43
II) Découverte retardée de la tumeur primitive	45
III) Localisations tumorales multiples	51
BILAN DE L'EXTENSION TUMORALE	55
I) Eléments du bilan	57
II) Résultats du bilan initial	59
III) Conclusion	59
CLASSIFICATION TNM	61
Classification TNM (Institut Gustave Roussy)	64
PROBLEMES HISTOPATHOLOGIQUES	67
I) Classification anatomopathologique des épithéliomas du cavum	69
II) Divergences anatomopathologiques	69

1) Importance de ces divergences	69
2) Caractéristiques des épithéliomas à cellules de transition et des lympho-épithéliomes	71
3) Autonomie de l'épithélioma à cellules de transition et du lympho-épithéliome	71
4) Les controverses histopathologiques s'expliquent de plusieurs façons	73
III) Etude au microscope électronique	73
IV) Caryotype des cellules tumorales	73
V) Conclusion	74

PROTOCOLE THERAPEUTIQUE DE L'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY. LA PLESIOCURIETHERAPIE PAR IRIIDIUM 192 . 77

1) Anesthésie	78
2) Préparation du support radioactif	78
3) Mise en place du support radioactif	79
4) Dosimétrie	80
5) Mise en place des fils d'Iridium 192	80
6) Surveillance en cours d'application	80
7) Exérèse du matériel	81

RESULTATS DU TRAITEMENT 83

I) Résultats immédiats	85
II) Résultats à distance	88
1) Causes d'échec	88
2) Etude de la survie	91
3) Influence de l'envahissement local et de l'envahissement ganglionnaire sur la survie à trois ans	93

ACCIDENTS THERAPEUTIQUES 95

I) Accidents majeurs	97
1) Nécrose et hémorragie	97
2) Radiomyélite et nécrose encéphalique post-radiothérapique	102
II) Séquelles	104

DISCUSSION DES MODALITES THERAPEUTIQUES 105

I) Irradiation transcutanée	107
II) Irradiation endocavitaire	108
III) Evidement ganglionnaire	112
1) Problème du relais ganglionnaire parapharyngé	112
2) Problème de l'envahissement ganglionnaire médiastinal	112
3) Problème de l'évidement ganglionnaire bilatéral	113
4) Problèmes de l'évidement ganglionnaire conservateur	113
IV) Conclusion	115

CONCLUSION 117

BIBLIOGRAPHIE 121

INTRODUCTION

Les tumeurs malignes du cavum ont été individualisées assez récemment. Les premières observations semblent être celles de Durand-Fardel (1837) et Michaux (1845). Elles souffraient d'une description anatomique imprécise et de l'absence de confirmation histologique. Il a fallu attendre les travaux de Trotter (1911), qui rapporte 36 cas, pour que cette localisation tumorale soit parfaitement décrite sur le plan clinique.

Les tumeurs malignes du cavum posent des problèmes de trois sortes :

1) *Problème diagnostique :*

Les trois grands syndromes classiques : otologique, rhinologique et neurologique sont fréquemment dissociés. De plus, la maladie se révèle dans un nombre important de cas par une adénopathie cervicale sans porte d'entrée apparente. Il faut alors savoir penser à la possibilité d'une tumeur du cavum.

2) *Problème histopathologique :*

On observe au niveau du rhinopharynx des épithéliomas et des sarcomes. Ces derniers sont par définition exclus du cadre de cette étude. Les épithéliomas peu différenciés sont très fréquents et très difficiles à classer. Certains posent d'épineux problèmes de diagnostic différentiel avec les sarcomes.

3) *Problème thérapeutique :*

D'un accord unanime, les sarcomes sont justiciables d'une irradiation transcutanée. Par contre le traitement des épithéliomas n'est pas encore parfaitement codifié, et les opinions les plus contradictoires ont été émises à son sujet.

Le but de ce travail est de présenter le bilan de 107 épithéliomas du cavum observés à l'Institut Gustave Roussy de 1960 à 1967.

RAPPEL ANATOMIQUE

Le cavum est la partie supérieure du pharynx, en rapport avec les fosses nasales.

Elle présente à décrire six parois (Rouvière) :

— *Paroi antérieure* : elle se confond avec les choanes, orifice postérieur des fosses nasales.

— *Parois supérieure et postérieure* : elles sont en continuité l'une avec l'autre, en décrivant une courbe concave en avant. Ces deux parois répondent à l'apophyse basilaire de l'occipital et au ligament occipito-atloïdien antérieur.

La paroi supérieure présente un amas de follicules lymphoïdes formant l'amygdale pharyngienne.

— *Parois latérales* : On voit sur ces parois l'orifice pharyngien de la trompe d'Eustache.

La muqueuse qui entoure cet orifice tubaire présente un amas de follicules lymphoïdes appelé amygdale tubaire.

En arrière de l'orifice tubaire se trouve une dépression profonde : la fossette de Rosenmüller.

— *Paroi inférieure* : incomplète, mobile, elle est représentée par le voile du palais.

Les rapport des parois latérales et postéro-supérieure sont les plus importants à considérer (Bouche et Richard).

— *Paroi latérale* : Elle est en rapport avec l'appareil tubaire qui la traverse. Cet appareil est constitué par la trompe, doublée en avant du péristaphylin externe, en arrière du péristaphylin interne qui, passant au-dessous et en arrière de la trompe, va se terminer dans le voile du palais en cheminant directement sous l'aponévrose du pharynx, à l'inverse de l'externe qui reste extrapharyngé.

L'aponévrose pharyngée, passant à la face externe du péri-staphylin interne, va se dédoubler pour contourner la trompe, se continuant en avant avec la paroi membraneuse de celle-ci, se perdant en arrière dans la formation conjontive qui entoure le trou déchiré antérieur. Elle constitue ainsi le fascia salpingo-pharyngien de Sébilleau avec son ligament suspenseur de la trompe.

Ainsi s'explique la facilité avec laquelle les tumeurs péritubaires se propagent à l'étage moyen de la base du crâne par le trou déchiré antérieur. La fossette de Rosenmüller est considérée par de nombreux auteurs comme un siège de prédilection des épithéliomas du cavum. Sa proximité avec le trou déchiré antérieur est un rapport anatomique fondamental (Seow [53]).

En dehors, la paroi latérale répond au diaphragme stylien. Ce dernier sépare :

- en avant : l'espace para-amygdalien, en rapport avec l'appareil tubaire, dont le sépare néanmoins la lame stylienne et où il faut noter la proximité du nerf maxillaire inférieur ;
 - en arrière : l'espace sous-parodien postérieur de Sébilleau avec les gros vaisseaux, les nerfs mixtes, le sympathique et les ganglions les plus haut situés de la chaîne jugulaire interne, ou ganglions de Cunéo et Krause.
- *Paroi supérieure* : elle répond, par l'intermédiaire de la base du crâne,
- en arrière : à la fosse postérieure, avec la grande citerne ponto-cérébelleuse, et les nerfs dont on isole trois groupes ;
 - a) en haut et en avant, le trijumeau et le moteur oculaire externe de direction sagittale ;
 - b) à la partie moyenne, le paquet acoustico-facial transversal ;
 - c) en bas et en arrière, les nerfs mixtes gagnant le trou déchiré postérieur, et le grand hypoglosse gagnant le canal condylien antérieur ;
 - en avant, c'est la fosse cérébrale moyenne avec les vaisseaux, les nerfs oculomoteurs et le trijumeau. Le moteur oculaire externe et le trijumeau sont accolés directement à l'os et sont ainsi plus précocement touchés lors de l'envahissement tumoral.

Notons enfin que, par définition, les épithéliomas du cavum siègent sur les parois postéro-supérieure et latérales. Sont donc exclues de cette étude les tumeurs de la voûte palatine extériorisées dans le cavum et celles de la face postérieure du voile membraneux.

HISTOLOGIE

Nous étudierons successivement : l'épithélium, le tissu lymphoïde.

L'épithélium présente trois aspects différents :

- 1) Épithélium stratifié, prismatique, cilié ;
- 2) Épithélium pavimenteux stratifié ;
- 3) Enfin, selon Ali [53], Shanmuragatnam et Muir [53], on trouve presque toujours à la limite des aires pavimenteuses et cylindriques un épithélium de type intermédiaire, morphologiquement semblable à l'épithélium des voies urinaires. Cet épithélium intermédiaire formerait également un anneau coïncidant plus ou moins parfaitement avec l'isthme oropharyngé.

Chez les nouveau-nés, la muqueuse du cavum est revêtue exclusivement d'un épithélium cilié (Yeh [89]). Dès le quatrième mois de la vie apparaissent des plages d'épithélium pavimenteux. Selon certains (Yeh [89]) le pourcentage de surface pavimenteuse augmente avec l'âge et représente chez l'adulte 46 à 87 p. 100 de la surface totale. Selon d'autres (Ali [53]) la proportion d'épithélium pavimenteux n'augmente plus après l'âge de 10 ans et représente dès lors 60 p. 100 de la surface totale. Quoi qu'il en soit, même après 70 ans, l'épithélium cilié ne disparaît jamais complètement (Yeh [89]).

Comme le remarque Struben [77], la question n'est pas tranchée, de savoir si les plages de cellules pavimenteuses se développent en tant qu'îlots ectopiques au sein de l'épithélium cylindrique, ou bien sous l'influence d'une métaplasie épithéliale, comme le pense Yeh [89].

Selon cet auteur, la métaplasie malpighienne survient toujours en des endroits de la muqueuse où siège une réaction inflammatoire chronique.

La répartition topographique des épithéliums malpighien et cylindrique est la suivante : le mur postérieur est dans son ensemble pavimenteux (Ali [53], Liang [40], Verne [84]). Le toit est prismatique cilié (Liang [40]) mais le sommet des plis de l'amygdale est recouvert d'un épithélium pavimenteux (Verne [84]). Enfin les parois latérales sont malpighiennes et cylindriques en proportion égale (Ali [53]).

Le tissu lymphoïde :

Le choriion du nasopharynx est infiltré de follicules lymphoïdes. Au niveau de l'amygdale pharyngienne de Lushka, ces follicules sont alignés sur un rang et occupent les plis de l'amygdale (Verne [84]).

Classiquement le tissu lymphoïde du cavum subit à partir de la puberté un processus d'involution qui aboutit à sa disparition totale chez l'adulte (Rouvière, Verne [84]). En fait, le tissu lymphoïde ne disparaît pas, même à un âge avancé. (Maduro [47]; Struben [77]; Yeh [89]). Sa persistance entraîne deux conséquences importantes :

- 1) Sur le plan clinique, l'existence d'une pathologie des reliquats lymphoïdes de l'adulte, décrite en détail par notre Maître Maduro [47].
- 2) Sur le plan anatomo-pathologique, les nombreuses controverses concernant une variété particulière de tumeur maligne : le lympho-épithéliome.

DRAINAGE LYMPHATIQUE DU CAVUM

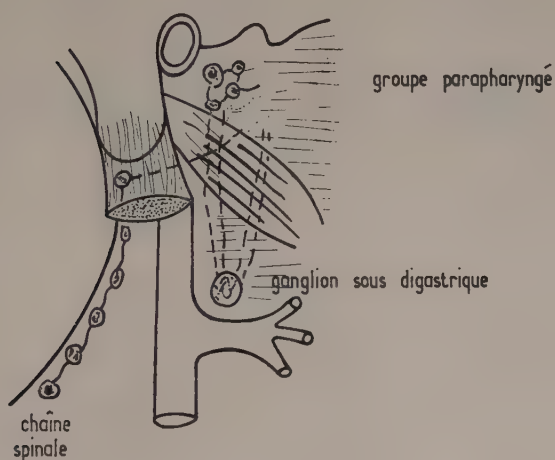
Formés à partir d'un très riche réseau sous-muqueux, surtout au niveau du toit et de la région péri-tubaire, les lymphatiques vont se grouper en trois pédicules principaux (Fletcher [21] et coll.).

- 1) Le premier pédicule, le plus important, traverse la paroi pharyngée jusqu'à un petit nombre de ganglions (1 à 4) situés dans l'espace latéropharyngé près de la base du crâne. Ces ganglions jouxtent les quatre derniers nerfs crâniens, la veine jugulaire interne et la carotide interne au contact de la boîte crânienne. Leur situation très profonde les rend inaccessibles à la palpation. Les efférents de ce groupe ganglionnaire parapharyngé se jettent dans la partie haute de la chaîne jugulaire interne et en particulier au ganglion sous-digastrique.
- 2) Le second pédicule saute le relais du groupe parapharyngé et se rend directement du cavum au ganglion sous-digastrique.

- 3) Le troisième pédicule se rend directement du cavum aux ganglions de la chaîne du nerf spinal. Le plus haut de ces ganglions se situe sous le muscle sterno-cléido-mastoïdien, à la pointe de l'apophyse mastoïde.

Les traités classiques accordent une grande importance aux ganglions rétropharyngés. En réalité, ces ganglions sont petits et inconstants (Fletcher [21]). Leur envahissement néoplasique est rare (Fletcher [21], Conley [16]).

Un dernier point doit être souligné : le caractère croisé des voies lymphatiques du cavum expliquant la fréquente bilatéralité de l'envahissement ganglionnaire (Cachin [10]) et coll.).



Drainage lymphatique du cavum
(d'après Fletcher).

MATERIEL D'ETUDE

Du 1^{er} janvier 1960 au 31 décembre 1967, 107 malades atteints d'épithélioma du cavum ont été observés à l'Institut Gustave Roussy.

L'affection se rencontre à tout âge :

- 10 p. 100 des malades ont moins de 20 ans (11/107) ;
- 26 p. 100 des malades ont entre 20 et 40 ans (27/107) ;
- 49 p. 100 des malades ont plus de 50 ans (53/107).

Le tableau 1 montre que le cancer du cavum est surtout fréquent entre 50 et 60 ans. Cette constatation se retrouve dans la plupart des statistiques américaines (Fletcher et Million [22], Scanlon [69] et coll., Martha Schmidt [70], Vaeth [81], Wang [86] et coll.) et européennes (Dawes et Harkness [17] en Grande-Bretagne, Schreyer et Kahr [71] en Autriche, Véga [83] en Espagne). Il en est de même en Algérie (Sitbon [73]) et en Tunisie (Zaouche et Brugère [91]).

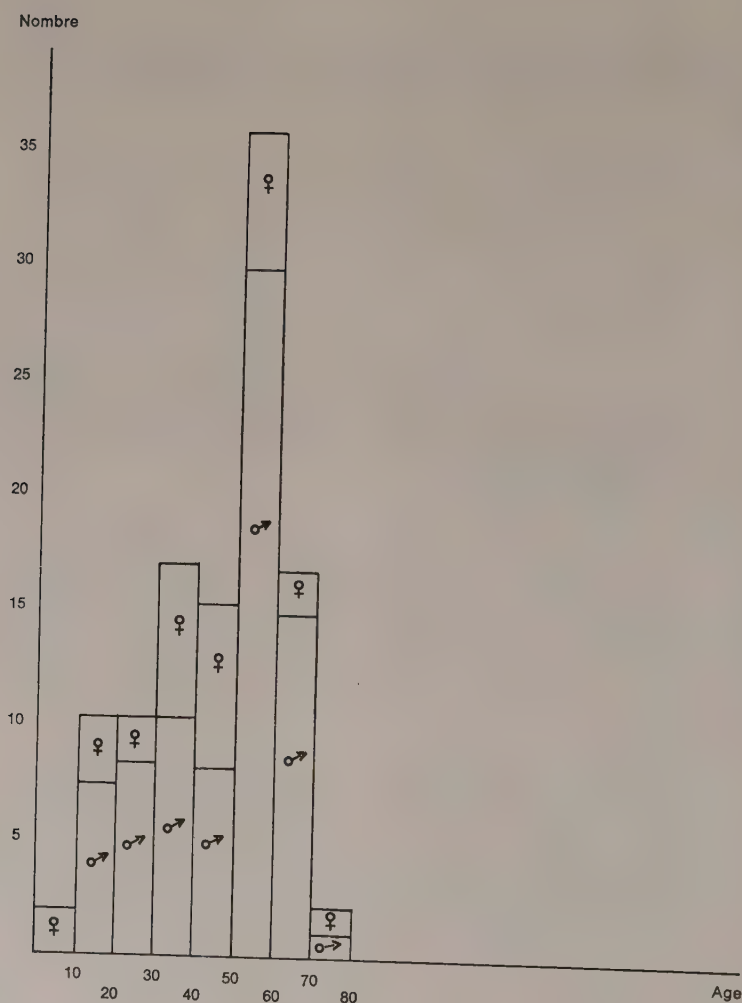
Toutefois, dans certains groupes ethniques, la fréquence maximale se situe autour de 45 ans, voire en dessous (Yeh et Cowdry [90] à Tai-Pei, Liang [40] à Canton, Ho [53] à Hong-Kong, Huang et Buu-Hoi [33] au Vietnam, Martinson [49] au Nigeria, Papavasiliou [57] en Grèce). En Australie, Scott et Atkinson [53] trouvent une moyenne d'âge de 44,8 chez les Jaunes, contre 53,7 chez les Blancs.

Notre groupe de malades comprend 68 personnes du sexe masculin et 39 du sexe féminin. La proportion de malades du sexe féminin est donc relativement élevée (36,4 p. 100).

Les pourcentages relevés dans la littérature s'échelonnent entre 17 p. 100 (Sitbon [73]) et 42 p. 100 (Scanlon [69] et coll.). Si l'on envisage d'autres localisations tumorales au niveau du pharynx,

on observe une proportion de malades du sexe féminin bien inférieure, en France tout au moins : 4,5 p. 100 des tumeurs de l'hypopharynx (Leroux-Robert); 10 p. 100 des tumeurs de l'amygdale (Ennuyer).

TABLEAU 1 :
Répartition par âge et par sexe de 107 cas d'épithélioma du cavum.
(Institut Gustave Roussy, 1960-1967)



**ORIGINE GEOGRAPHIQUE
HYPOTHESES ETIOLOGIQUES**

**ORIGINE GEOGRAPHIQUE DES MALADES
TRAITES A L'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY DE 1960 A 1967**

TABLEAU 2: *Epithéliomas du cavum.*
Origine géographique.

France métropolitaine	49
Afrique du Nord	36
— Algérie	20
— Tunisie	11
— Maroc	5
Antilles	7
Italie	5
Viet-Nam	3
Espagne	2
Bulgarie	1
Cameroun	1
Liban	1
Pologne	1
Yemen	1
TOTAL.....	107

L'origine géographique des malades traités à l'Institut Gustave Roussy est très particulière :

- 45 p. 100 seulement sont originaires de France métropolitaine (4 d'entre eux vivent en Afrique du Nord depuis l'enfance) ;
- 33 p. 100 proviennent d'Afrique du Nord (7 d'entre eux sont de souche européenne) ;
- les autres malades proviennent de divers pays, principalement les Antilles (7 cas) l'Italie (5 cas) et le Viet-Nam (3 cas).

REPARTITION MONDIALE DU CANCER DU NASOPHARYNX

En Europe occidentale et centrale, aux U.S.A. et en U.R.S.S. (Likhatchov [42]), le cancer du cavum est rare, de sorte qu'il est rarement individualisé dans les statistiques de létalité, mais confondu en général avec les autres cancers du pharynx. On s'accorde à considérer qu'il représente environ 1 à 2 p. 100 de l'ensemble des cancers (Bouche, Chan et Stein [12], Hara [29], Hare et Crews [30], Loring [45]), quelquefois moins (0,3 p. 100 : Oreskovic [55]).

Si l'on considère la fréquence du cancer du cavum par rapport à l'ensemble des cancers O.R.L., les chiffres européens sont très bas (1,5 p. 100 : Oreskovic [55], 2,2 p. 100 : Roussel [67] et coll., 3,4 à 6,13 p. 100 : Von Kup et Lange [37]), les chiffres américains un peu plus élevés (13,3 p. 100 : Vaeth [81], 17 p. 100 : Shedd et coll. [72], 18 p. 100 : Scanlon [69] et coll., Hare et Crews [30]).

Par contre certaines populations sont particulièrement exposées à la maladie :

1) *En Extrême-Orient*, la fréquence du cancer du rhino-pharynx chez les Chinois est connue depuis longtemps. En certaines régions de la Chine du Sud (Canton, Nanning, Ch'angsha) le cancer du cavum est le plus fréquent de tous les cancers (Liang [40]). Digby [18] et coll. à Hong-Kong, Yeh et Cowdry [90] à Formose, attribuent à cette tumeur le second rang, juste derrière le cancer des organes génitaux. Si l'on considère la répartition selon le sexe, elle occupe chez l'homme la première place avec 30,42 p. 100 des cas, elle arrive chez la femme en troisième position avec 5,30 p. 100 des cas (Yeh et Cowdry [90]). Des statistiques plus récentes de Yeh [53] donnent des résultats du même ordre.

En Indonésie, la fréquence est également importante chez les autochtones et chez les Chinois (Djodjopranoto et Soesilowati [53]). A Singapour, état multiracial peuplé de Chinois, de Malais et d'Indo-Pakistanaï, il est curieux de constater que les taux sont très élevés chez les Chinois, très bas chez les Indo-Pakistanaï et intermédiaires chez les Malais (Muir et Shanmuragatnam [53]).

Les autres populations de race jaune sont beaucoup moins touchées. Le cancer du cavum est très rare au Japon (Miyaji [53]). En Thaïlande (Garnjana-Goonchorn et Chantarakul [53]) et au

Vietnam (Huong et Buu-Hoi [33]) son incidence annuelle est proche de 3 pour 100 000 habitants, c'est-à-dire plus faible qu'en Chine (10 pour 100 000) mais plus forte qu'en Europe (5 pour 1 million - Godtfredsen et Lederman [23]).

2) *En Afrique Noire*, le cancer du cavum paraît plus fréquent qu'il n'était classique de le dire. Des statistiques importantes ont été établies par Clifford [53] au Kenya et Martinson [49] au Nigeria.

3) La prévalence de cette tumeur *en Afrique du Nord* est également reconnue. Selon Zaouche et Brugère [91], qui rapportent 138 cas observés à l'Institut National de Carcinologie de Tunis, le cancer du cavum occupe le second rang après le cancer du larynx parmi les tumeurs malignes des voies aérodigestives supérieures. Les cancers du larynx et du cavum représentent plus de la moitié des cancers ORL dépistés. Chadli [11], sur 647 tumeurs malignes ORL étudiées au laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Institut Pasteur de Tunis, de 1950 à 1959, trouve des chiffres du même ordre : 347 épithéliomas du larynx et 145 épithéliomas du cavum. Enfin Mansouri [48] et coll. signalent au CHU d'Oran 105 tumeurs malignes du cavum sur 613 tumeurs malignes ORL observées de 1962 à 1967.

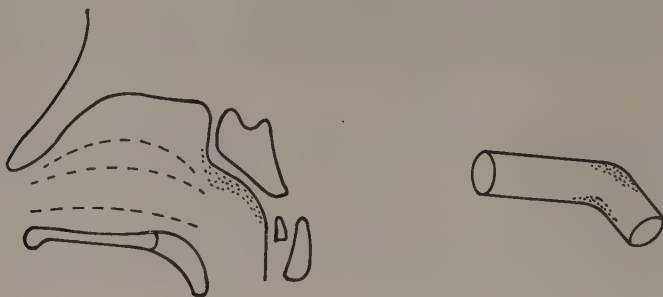
4) *En Europe*, la Grèce est le seul pays où le cancer du rhinopharynx soit assez fréquent. Il représente 20,2 p. 100 des tumeurs ORL et vient en seconde position après le cancer du larynx (Papa-vasiliou [57]).

HYPOTHESES ETIOLOGIQUES

1) Facteurs extrinsèques

La célèbre hypothèse de Dobson (1924) accuse les substances cancérigènes contenues dans l'atmosphère viciée, fortement enfumée, des maisons chinoises. Cette théorie est aussi adoptée par Huong [33] et coll. au Vietnam, et Clifford [53] au Kenya. On a également incriminé l'irritation de la muqueuse rhinopharyngée par les poussières de latérite (Konecny [36]), des substances réputées cancérigènes comme l'arsenic, le chrome ou le mercure (Fresh [53] et Coll.).

Les parois du cavum seraient du fait de leur configuration anatomique un lieu d'accumulation électif des particules cancérigènes inhalées (Clifford [53], d'après Proetz).



Dépôt des particules inhalées sur les parois du cavum assimilé à un tube coudé (Proetz, Clifford).

Le climat humide favorisant l'inflammation chronique des muqueuses respiratoires supérieures (Martinson [49], Sitbon [73], Yeh [90]), les régimes alimentaires carencés en vitamines A et B considérés comme responsables de la métaplasie épithéliale (Huong [33], Polunin [53]) ont également été mis en cause.

2) Facteurs intrinsèques

a) FACTEUR GÉNÉTIQUE :

Il est extrêmement difficile d'en faire la preuve à l'heure actuelle. Néanmoins il est considéré comme très plausible par de nombreux auteurs. (Huong [33], Yeh et Cowdry [90], Shanmura-gatnam et Higginson [53]).

b) FACTEUR HORMONAL :

On sait que la muqueuse nasale et le tissu caverneux sont sensibles aux œstrogènes. La différence de fréquence selon le sexe pourrait s'expliquer par une différence d'activité cortico-surrénale (Clifford [53]). Par des études contrôlées statistiquement, Wang et Clifford [85] ont démontré que les Kenyans du sexe masculin

atteints de cancer du rhinopharynx excrètent moins d'œstrogènes et ont un taux plasmatique de déhydroépiandrostérone plus bas que les Kenyans normaux.

3) Théorie mixte

Les facteurs extrinsèques et intrinsèques considérés séparément sont incapables d'expliquer certains faits :

- des populations mexicaines soumises aux mêmes fumées nocives que les Chinois présentent un taux de cancer du cavum très bas.
- le risque de cancer du cavum est moins grand chez les Chinois nés et vivant à l'étranger que chez les Chinois nés en Chine vivant à l'étranger.

C'est pourquoi certains, dont Bailar [53], adoptent une théorie mixte : le risque maximum de voir apparaître un cancer du cavum résulterait de l'exposition aux stimuli carcinogènes et de la présence de gènes induisant la susceptibilité auxdits stimuli.

4) Problèmes immunologiques

Epstein et Barr ont réussi à cultiver les cellules du lymphome de Burkitt. Ils ont observé dans ces cultures de cellules des particules virales ressemblant au virus de l'herpès. Ce nouveau virus, dénommé par convention virus EB, a ensuite été découvert dans d'autres tissus, leucémiques en particulier, et chez des sujets sains. Son ubiquité est maintenant établie de façon quasi certaine (Ito [34] et coll.).

Des taux élevés d'anticorps sériques anti EB ont été trouvés avec une fréquence remarquable dans trois maladies :

- mononucléose infectieuse (100 p. 100, Henle [31] et coll.);
- lymphome de Burkitt (56 p. 100, Old [54] et coll.; 100 p. 100, Henle [31] et coll.);
- cancer du cavum (85 p. 100, Old [54] et coll.; 92 p. 100, Henle [31] et coll.; 60 à 90 p. 100, Ito [34] et coll.).

L'interprétation de ces faits est actuellement la suivante : le virus EB, ou un virus très voisin, est sûrement la cause de la mononucléose infectieuse. Il joue peut-être un rôle dans la genèse du lymphome de Burkitt, encore que cette idée semble perdre du

terrain depuis que l'ubiquité du virus a été établie. Quant à sa responsabilité éventuelle dans la genèse des épithéliomas du cavum, elle est aussi purement hypothétique.

5) Effet cancérigène hypothétique de l'irradiation du cavum

L'irradiation des reliquats lymphoïdes du cavum est préconisée par certains auteurs pour traiter diverses affections de l'oreille moyenne aggravées ou entretenues par l'infection rhinopharyngée : otites aiguës de l'enfant récidivant après adénoïdectomie, surdités catarrhales accentuées, otorrhées tubaires, otites chroniques réchauffées par des poussées de rhinopharyngite aiguë.

Trois méthodes peuvent être appliquées : roentgenthérapie transcutanée, radiumthérapie endocavitaire avec ses deux variantes : gammathérapie et surtout bêtathérapie ou méthode de Crowe. Cette dernière consiste à appliquer au contact de l'orifice tubaire et de la fossette de Rosenmüller l'extrémité d'une sonde radifère contenant 50 mg de Ra-élément filtrés par une gaine de cupro-nickel de 3 dixièmes de millimètre d'épaisseur. Ce filtre laisse passer un rayonnement bêta de 93 p. 100, un rayonnement gamma de 3 p. 100. La durée d'application par séance est en règle d'une minute par année d'âge sans dépasser 10 minutes. Trois séances sont ainsi pratiquées à trois semaines d'intervalle. Théoriquement une dose élevée (plus de 1 500 r) est ainsi délivrée dans un petit volume : moins de 1 cm³. En pratique les applications de la sonde de Crowe se font dans les consultations d'O.R.L. sans aucun contrôle dosimétrique.

L'efficacité de ces méthodes est diversement appréciée : remarquable pour J. Bourdial, qui utilise largement la bêtathérapie, inconstante pour A. Lemariey, très discutable pour R. Maduro. Leur innocuité est également controversée. Pour A. Ennuyer, J. Leroux-Robert et R. Maduro, le risque de cancérisation est réel. « Il est difficile d'admettre que le cavum jouit, vis-à-vis des radiations ionisantes, d'une sorte de grâce d'état, alors que ne cessent de se multiplier les exemples de cancers, aux localisations les plus diverses, observés dans les suites éloignées de petits traitements radiothérapiques et même parfois d'examen radiographiques d'un même organe, un peu prolongés et plusieurs fois renouvelés à intervalle variable. Il n'en faut pas plus, à notre avis, pour faire légitimement hésiter à jouer l'apprenti sorcier, au risque de faire

apparaître au hasard, dans un avenir plus ou moins lointain, chez quelques-uns de nos petits malades, des processus malins dont nous ne serions pas maîtres d'arrêter l'évolution.» (Maduro [47]).

6) Conclusion

Actuellement nous ne possédons aucune certitude pathogénique. Certaines hypothèses sont jugées « fantastiquement absurdes » par Digby [18] et il est significatif que Liang [40] et ses collaborateurs, qui examinent un nombre très important d'épithéliomas du cavum, ne prennent pas position sur ce problème. Nous nous bornerons à remarquer que l'ensemble des malades de notre statistique sont exempts de l'imprégnation alcoolotabagique si fréquente chez les sujets atteints de carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx et de l'hypopharynx.

**CIRCONSTANCES
DU DIAGNOSTIC**

Schématiquement les signes révélateurs de la maladie sont classés en quatre grands syndromes : rhinologique, otologique, neuro-ophtalmologique et ganglionnaire, qui peuvent être isolés ou associés selon des combinaisons variées.

I. — DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES

Sur les 107 malades de la statistique de l'Institut Gustave Roussy :

- 47 seulement ont été adressés avec un diagnostic de tumeur du rhinopharynx posé ou évoqué.
- 24 ont été adressés avec un ou plusieurs des trois syndromes classiques (otologique, rhinologique et neurologique) sans que le diagnostic ait été évoqué.
- 36 malades enfin ont été adressés pour des adénopathies cervicales apparemment primitives, mais souvent évocatrices par leur topographie haute et postérieure. En effet, selon Fletcher [21], un ganglion haut situé palpable profondément sous le chef postérieur du muscle sternocléidomastoïdien est presque pathognomonique d'une tumeur du rhinopharynx. Chez cinq de ces malades la porte d'entrée rhinopharyngée n'a pu être affirmée qu'après un délai plus ou moins long.

Ces chiffres reflètent les difficultés du diagnostic. Le cavum est la « bête noire » du laryngologiste, le « blind spot » des auteurs américains.

Il s'écoule en moyenne 10 à 12 mois entre le début des troubles et la mise en route du traitement. Ce délai, dont l'incidence pronostique est importante, peut avoir plusieurs causes :

- 1) Le malade peut s'inquiéter tardivement du fait de la banalité des premiers troubles.
- 2) Une symptomatologie trompeuse peut l'orienter vers des Services de Chirurgie générale, Neurologie, Neuro-Chirurgie, Ophtalmologie. Un certain nombre de faux diagnostics risquent ainsi d'être posés. (Mansouri [48], Oreskovic [55]). Nous en rapporterons plus loin un exemple (obs. n° 13, p. 99).
- 3) Le diagnostic peut être méconnu non seulement en l'absence d'un examen systématique du cavum, mais aussi parce que la tumeur est très petite, cachée par le bourrelet tubaire ou au fond de la fossette de Rosenmüller, voire recouverte d'une muqueuse cliniquement et histologiquement normale (Teoh [80]). Les O.R.L. eux-mêmes peuvent être induits en erreur et pratiquer des interventions inadéquates : évidement pétromastoïdien, résection sous-muqueuse de cloison, ethmoïdec-tomie (Acquarelli [1], Oreskovic [55]).

Lorsqu'une tumeur du cavum est suspectée, mais impossible à déceler par la rhinoscopie postérieure, les méthodes suivantes ont été proposées :

- 1) Abord du cavum par voie transpalatine (Wilson [87], Smedal et Watson [76], Hager [27]) en désinsérant le voile du palais de ses attaches osseuses.
- 2) Biopsie à l'aveugle de la paroi rhinopharyngée par voie trans-nasale (Struben [77]).

Trop fréquemment encore, devant une adénopathie cervicale sans porte d'entrée apparente, une biopsie ganglionnaire ou une adénectomie sont pratiquées sans examen préalable du cavum ou après un examen insuffisant de cette région. Cette attitude doit être formellement rejetée, car le risque de récurrence ganglionnaire est doublé chez les malades qui ont subi une exérèse ganglionnaire à visée diagnostique (Fletcher [21]).

Lorsque les investigations les plus poussées ne découvrent aucune tumeur qui permette une biopsie, deux procédés sont recommandables :

- 1) La ponction cytologique à l'aiguille est un moyen très utile, mais qui comporte 20 à 30 p. 100 de faux résultats négatifs.
- 2) La meilleure solution est représentée par la cervicotomie exploratrice avec examen anatomo-pathologique extemporané. Si ce dernier confirme le diagnostic d'adénopathie métastatique, un

évidement ganglionnaire cervical complet est immédiatement pratiqué, et le malade est soumis à une surveillance ORL ultérieure qui permettra dans certains cas de voir se manifester la tumeur primitive parfois des années plus tard (Y. Cachin [10]).

Notons enfin que dans certains pays (Afrique du Nord, Afrique Noire, Vietnam) la grande majorité des malades présentent des formes évoluées qui permettent le diagnostic dès le premier examen. Chez les Algériens, Sitbon [73] a décrit un syndrome psycho-encéphalique comportant des troubles de l'attention et du caractère, des crises d'épilepsie et des signes d'irritation à l'électro-encéphalogramme et causé, non pas par des métastases cérébrales mais par des phénomènes d'irritation à distance (troubles vasculaires, œdème, arachnoïdite).

II. — DECOUVERTE RETARDEE DE LA TUMEUR PRIMITIVE

Nous rapportons ci-dessous cinq observations qui illustrent les difficultés diagnostiques. Elles concernent des malades venus consulter à l'Institut Gustave Roussy pour des adénopathies cervicales malignes en apparence primitives.

● OBS. N° 1 (Dossier 1.61.0622)

Femme de trente-quatre ans venue consulter en février 1961 pour des adénopathies cervicales.

Premier examen :

Adénopathies intéressant l'ensemble de la chaîne spinale gauche. Toute une série de ganglions de moyen volume (1 à 2 cm de diamètre) s'étage derrière le bord postérieur du Sterno-Cléido-Mastoïdien depuis la pointe de la mastoïde jusqu'au tiers externe de la clavicule. Au tiers inférieur de la chaîne spinale, masse ganglionnaire de 4 cm de diamètre au niveau de laquelle a été pratiquée en ville une biopsie (Histologie : carcinome épidermoïde).

L'examen ORL complet à la recherche d'une porte d'entrée s'avère négatif.

Protocole thérapeutique :

- 1) Evidement ganglionnaire cervical gauche (février 1961) comportant l'exérèse des chaînes spinale, cervicale transverse et jugulo-carotidienne, sacrifiant une surface cutanée envahie par le néoplasme de 4 cm de diamètre.
- 2) Télécobaltthérapie post-opératoire des aires ganglionnaires par champs tangentiels : 6 000 rads/tumeur délivrés en quatre semaines (mars-avril 1961).

Examen histopathologique de la pièce opératoire :

- 1) Chaîne jugulaire interne : 22 ganglions repérés, dont 2 métastatiques au tiers supérieur de la chaîne (métastases massives, mais respectant la capsule). A la partie moyenne, grosse masse néoplasique sans limites nettes d'un diamètre de 20 mm environ, infiltrant la peau jusqu'au derme, sans ulcérer l'épiderme.
- 2) Chaîne spinale : 6 ganglions repérés dont 4 métastatiques à la partie supérieure. Le plus gros atteint 1 cm de diamètre.
- 3) Chaîne cervicale transverse : 6 ganglions repérés dont 1 métastatique.

La tumeur est faite d'éléments extrêmement anaplasiques. Les aspects histologiques sont en faveur d'une épithélioma, mais ne permettent aucune hypothèse concernant la localisation primitive.

Evolution de la maladie :

- 1) Quelques mois après la fin du traitement, otalgies et douleurs cervicales gauches. Reprise évolutive rapide au niveau de la région cervicale gauche sous forme d'un énorme placard tumoral de 15 cm de diamètre s'étendant de la mastoïde au creux sus-claviculaire et se poursuivant en avant dans la région sous-maxillaire jusqu'à la ligne médiane.

Curiothérapie interstitielle à visée palliative de ce placard tumoral (Iridium 192. Dose délivrée : 3 000 rads/tumeur. Juillet 1961). Ce traitement est bien supporté, entraîne une sédation des douleurs et une importante diminution du volume tumoral.

- 2) En août 1961, très importante poussée évolutive ganglionnaire cervicale droite : énorme placard infiltrant des régions sternocléidomastoïdienne et sus-claviculaire droites. Il s'y ajoute deux nodules cutanés présternaux de quelques millimètres de diamètre.

Contactthérapie des nodules cutanés (5 000 rads) et télécobaltthérapie de la masse ganglionnaire droite par un champ tangentiel, arrêtée à la dose de 3 000 rads en raison de la détérioration rapide de l'état général. L'effet thérapeutique est nul. Il apparaît un trismus, des hémorragies extérieures par la cavité buccale.

Trachéotomie en octobre 1961.

Découverte de la tumeur primitive :

En octobre 1961, la survenue d'une otorrhée gauche conduit à la découverte d'une tumeur ulcéro-infiltrante de la paroi latérale gauche du cavum étendue à l'oropharynx. Le risque hémorragique fait renoncer à la biopsie.

La lésion primitive s'extériorise donc huit mois après le premier examen. La tumeur cervicale continue de s'étendre et s'ulcère dans la région sous-mentale. Un trismus total interdit l'examen de l'oropharynx.

Décès en novembre 1961.

● **OBS. N° 2 (Dossier 1.62.3160)**

Homme de 48 ans, originaire d'Algérie, venu consulter en juin 1962 pour des adénopathies cervicales.

Premier examen :

- 1) Enorme masse ganglionnaire sous et rétro-maxillaire droite, fixée aux plans profonds, s'étendant en arrière jusque dans la nuque et englobant en avant

toute la loge sous-maxillaire. La peau présente en arrière une cicatrice récente de biopsie pratiquée en ville (Histologie : épithélioma très atypique) et en avant une incision qui aurait été faite récemment dans un but de drainage (?).

- 2) Adénopathies cervicales gauches : un ganglion sous-digastrique de 3 cm de diamètre, plusieurs ganglions jugulocarotidiens et spinaux, de petite taille, au tiers supérieur des deux chaînes.
- 3) Recherche d'une porte d'entrée ORL négative. L'amygdale gauche paraît cliniquement suspecte, mais deux biopsies à ce niveau sont négatives.

Protocole thérapeutique :

Irradiation par Bêtatron des aires ganglionnaires cervicales commencée en juillet 1962.

Découverte de la tumeur primitive :

Un mois après le premier examen.

Très vite l'attention est attirée sur le cavum, car les radiographies du crâne montrent une ostéolyse de la grande aile du sphénoïde et de l'apex pétreux droits. La rhinoscopie postérieure découvre un bourgeonnement blanchâtre du toit du cavum dont la biopsie est positive : épithélium malpighien spinocellulaire à tendance parakératosique. La tumeur du cavum étant authentifiée, le protocole thérapeutique est modifié : irradiation par télécobalt de la tumeur et des aires ganglionnaires.

Evolution :

L'irradiation (Bêtatron 800 rads, puis télécobalt 3 000 rads) permet une régression remarquable de la tumeur, réduite à un bourgeonnement minime de l'angle du toit et de la paroi droite du cavum et des adénopathies cervicales. Le malade est ensuite suivi au Centre Oscar Lambret de Lille. Une récurrence ganglionnaire cervicale droite (mars 1963) est traitée par télécobalt (6 000 rads en six semaines) avec un résultat excellent. Seule persiste une fibrose cervicale post-radiothérapique importante.

● **OBS. N° 3 (Dossier 1.62.6639)**

Homme de 61 ans venu consulter en décembre 1962 pour des adénopathies cervicales.

Premier examen :

- 1) Deux ganglions jugulo-carotidiens gauches, de 4 cm de diamètre, encore légèrement mobiles sur les plans profonds, situés au tiers supérieur et au tiers moyen de la chaîne.
- 2) Un ganglion sous-maxillaire droit de 1 cm de diamètre, dur et mobile.
La recherche soigneuse de la porte d'entrée, comprenant plusieurs examens du cavum sous neuroleptanalgie, reste négative.

Protocole thérapeutique :

- 1) Cervicotomie exploratrice avec examen histologique extemporané. Le ganglion prélevé étant métastatique (Histologie : épithélioma malpighien spinocellulaire non kératinisant), un évidement ganglionnaire cervical gauche complet est immédiatement pratiqué (janvier 1963).

- 2) Télécobaltthérapie post-opératoire sur les aires ganglionnaires (février 1963).

Examen histopathologique de la pièce d'évidement :

La sous-maxillaire est normale. Le volumineux ganglion de Küttner est massivement métastatique avec disparition complète de la capsule et infiltration de l'adventice de la veine jugulaire interne. Le long de la veine, 11 ganglions dont 4 sont métastatiques. Le plus gros est à la partie toute supérieure formant une masse tumorale de 2 cm sur 3 cm qui résulte vraisemblablement d'un conglomérat de plusieurs ganglions envahis. Les trois autres sont échelonnés le long de la veine. Leur diamètre est de 2 à 5 mm. Dans la graisse sus-claviculaire, 12 ganglions sont indemnes.

Découverte de la tumeur primitive :

Plus de 2 mois après le premier examen.

Elle survient en cours d'irradiation, alors que la dose délivrée est de 4 000 rads.

La moitié gauche de la face postérieure du rhino-pharynx est tapissée d'une muqueuse mamelonnée, hypertrophique, saignant au contact. La biopsie révèle un épithélioma malpighien peu différencié. Les radiographies du cavum montrent un épaississement de la paroi postérieure, avec une petite ulcération, mais sans atteinte osseuse.

La décision thérapeutique comprend :

- 1) La poursuite de l'irradiation des aires ganglionnaires jusqu'à 5 000 rads.
- 2) L'irradiation du cavum par télécobalt au moyen de deux champs temporo-maxillaires, jusqu'à la dose de 4 500 rads/tumeur.
- 3) Enfin, les adénopathies cervicales ayant disparu et la lésion du cavum ayant régressé grâce à l'irradiation transcutanée, une plésiocuriethérapie du cavum par Iridium 192 est pratiquée. Dose délivrée : 4 500 rads (mars 1963).

Evolution :

En fin de traitement le cavum est normal cliniquement et radiologiquement.

Apparition d'une paralysie faciale gauche et d'une adénopathie rétro-maxillaire gauche, dure et fixée, alors que le cavum reste cliniquement normal (juillet 1963).

Il s'y ajoute des adénopathies sous-mastoïdiennes bilatérales, dures et fixées et une adénopathie sous-maxillaire droite également dure et fixée (septembre 1963).

Chimiothérapie palliative (Endoxan). Décès en mars 1964.

● **OBS. N° 4 (Dossier 1.64.2984)**

Homme de 53 ans venu consulter en avril 1964 pour des adénopathies cervicales.

Premier examen :

Multiples adénopathies cervicales gauches dures et mobiles :

- 1) Un ganglion sous-digastrique de 2 cm de diamètre.

- 2) Trois ganglions spinaux de 0,5 cm de diamètre.
- 3) Deux ganglions cervicaux transverses de 0,5 cm de diamètre.
La recherche d'une porte d'entrée s'avère négative.

Protocole thérapeutique :

- 1) Evidement ganglionnaire cervical gauche complet (avril 1964).
- 2) Télécobaltthérapie post-opératoire des aires ganglionnaires jusqu'à la dose de 5 500 rads (avril-mai 1964).
- 3) Chimiothérapie (Endoxan, 6 grammes).

Examen histopathologique de la pièce opératoire :

56 ganglions sont repérés. Parmi eux, 51 sont métastatiques. Il existe des ruptures capsulaires et des embolies lymphatiques néoplasiques. Les métastases sont du type : épithélioma malpighien spino-cellulaire peu différencié.

Découverte de la porte d'entrée :

Cinq mois après le premier examen :

Ulcération du toit du cavum et infiltration de sa paroi gauche, de la choane au bourrelet tubaire inclus. La biopsie confirme le diagnostic d'épithélioma. Les radiographies du cavum montrent un important épaissement du toit et de la paroi postérieure, avec une petite ulcération à l'union des deux parois.
Décision thérapeutique :

- 1) Télécobaltthérapie du cavum à la dose de 4 500 rads (novembre 1964), qui entraîne pratiquement le retour à la normale de cet organe.
- 2) Pléiociuriethérapie du cavum par fils d'Iridium 192. Dose délivrée : 5 350 rads (janvier 1965).

Evolution :

Récidive ganglionnaire sous-angulo-maxillaire gauche. Adénectomie en octobre 1965 (Histologie : ganglion métastatique, embolies lymphatiques néoplasiques dans le tissu cellulaire périganglionnaire). L'aspect du cavum reste normal. Le malade, suivi à l'Institut Gustave Roussy jusqu'en avril 1963, est décédé en janvier 1968 dans des circonstances non précisées.

● OBS. N° 5 (Dossier 1.64.6308)

Homme de 35 ans venu consulter en septembre 1964 après une adénectomie cervicale pratiquée en ville (Histologie : ganglion néoplasique supprimé).

Premier examen :

- 1) Les aires ganglionnaires sont normales, en dehors de la cicatrice d'adénectomie.
- 2) La recherche d'une porte d'entrée s'avère négative.

Protocole thérapeutique :

- 1) Télécobaltthérapie des aires ganglionnaires cervicales jusqu'à la dose de 5 500 rads (septembre-octobre 1964).
- 2) Adénectomie sous-digastrique droite nécessitée par l'apparition en cours d'irradiation d'une adénopathie ferme et mobile (Histologie : pas d'envahissement tumoral au niveau du ganglion prélevé).

Découverte de la porte d'entrée :

Deux ans et 10 mois après le premier examen.

Suivi régulièrement sur le plan ORL, le malade accuse des otalgies et des hémicranies gauches en juin 1967. L'examen ORL constate l'absence d'adénopathie cervicale et un aspect épaissi et irrégulier de la paroi gauche du rhinopharynx. La biopsie révèle un épithélioma malpighien spinocellulaire kératinisant à stroma fibreux, envahissant en profondeur la paroi musculaire (juillet 1967). Les radiographies ne montrent pas d'atteinte osseuse évidente.

Décision thérapeutique : télécobaltthérapie du cavum à la dose de 7 500 rads (septembre-octobre 1967), qui permet la disparition des lésions tumorales.

Evolution :

- 1) Œdème de l'endolarynx et de la margelle laryngée nécessitant la trachéotomie.
- 2) Récidive ganglionnaire sous l'aspect d'une masse cervicale gauche mal limitée et d'une adénopathie spinale droite de 1 cm de diamètre.
Décision thérapeutique :
 - a) Adénectomie cervicale gauche (Histologie : envahissement tumoral).
 - b) Endocuriethérapie de la région cervicale gauche par fils d'Iridium 192 à visée palliative. Dose délivrée : 6 500 rads (février 1968).
- 3) Récidive tumorale dans le cavum et l'oropharynx, accompagnée d'une récurrence cellulo-ganglionnaire cervicale droite, jugulocarotidienne et spinale (mars 1968). Traitement symptomatique (Corticothérapie).
- 4) Apparition de nodules de perméation cervicaux multiples traités par des exérèses limitées à visée palliative. Décès par hémorragies à répétition en octobre 1968.

Commentaire de ces observations :

Par rapport au premier examen, le délai de découverte de la tumeur primitive a été très variable : de un mois (obs. n° 2) à deux ans et dix mois (obs. n° 5).

Dans la plupart des cas, les adénopathies constatées au premier examen étaient volumineuses ou multiples, leur siège souvent haut situé, sous-digastrique ou spinal supérieur. Dans trois cas, le diagnostic d'adénopathie métastatique avait été porté grâce à une biopsie ganglionnaire ou une adénectomie pratiquée hors de l'Institut Gustave Roussy.

Sur le plan thérapeutique, le problème est au départ celui d'une adénopathie cervicale maligne en apparence primitive. Chaque fois que cela est possible, le protocole de traitement comprend un évidement cervical complet suivi d'une irradiation par télécobalt (obs. 1, 3, 4). Mais « dans bien des cas aucun traitement actif ne peut être mis en œuvre, soit du fait d'une contre-indication d'ordre local liée à l'extension ganglionnaire, soit du fait d'une

contre-indication liée à l'état général du malade ou à l'existence d'une métastase ». (Y. Cachin [10]).

Les possibilités thérapeutiques vis-à-vis de la tumeur du cavum sont en grande partie fonction du retard apporté au diagnostic de celle-ci. Dans certains cas, il est possible d'irradier le cavum moitié par télécobalt, moitié par plésiocuriethérapie, comme le prévoit le protocole thérapeutique des tumeurs limitées au cavum diagnostiquées d'emblée. (Obs. n^{os} 3, 4).

Dans d'autres cas, on doit se contenter d'une irradiation externe exclusive (obs. n^{os} 2 et 5). Enfin, il arrive malheureusement que la tumeur du cavum ne se révèle que très tardivement, au stade terminal de la maladie (obs. n^o 1) alors que toutes les possibilités thérapeutiques sont dépassées.

Le pronostic de ces tumeurs à révélation tardive est extrêmement fâcheux. L'évolution est marquée par des récidives ganglionnaires qui prennent volontiers un aspect explosif (obs. 1 et 5). Cette évolution est déjà prévisible lorsque l'examen anatomo-pathologique des pièces d'évidement révèle la présence de ruptures capsulaires et d'embolies lymphatiques néoplasiques (obs. 1, 3, 4).

III. — LOCALISATIONS TUMORALES MULTIPLES

Certains sujets présentent des épithéliomas multiples, simultanés ou successifs ; dans la sphère ORL, il n'est pas rare de voir par exemple se développer deux ou plusieurs épithéliomas disséminés dans la cavité buccale et le pharynx. Nous rapportons ci-dessous deux observations d'épithélioma du cavum associé à d'autres épithéliomas, ORL ou non.

● OBS. N^o 6 (Dossier 1.63.2302)

Homme de 60 ans venu consulter à l'Institut Gustave Roussy pour dysphonie apparue depuis six mois et présentant dans ses antécédents :

- 1) Un séminome testiculaire traité par castration et radiothérapie post-opératoire sur les ganglions inguinaux (1957).
- 2) Un épithélioma cutané baso-cellulaire de l'aile du nez traité à deux reprises par la chirurgie (1957).

Premier examen :

Grosse tumeur du sinus piriforme droit prédominant sur la paroi externe où elle s'étend en direction de l'oropharynx, débordant nettement le niveau

du repli pharyngo-épiglottique. Important œdème péri-tumoral. L'hémilarynx droit est immobile.

Deux adénopathies cervicales droites, dures et mobiles, de 0,5 cm de diamètre, sont trouvées au tiers inférieur de la chaîne spinale. Les radiographies du larynx montrent un cartilage thyroïde déformé, aux contours estompés, et la tumeur semble avoir envahi les muscles préaryngés.

L'aspect histologique de la tumeur est celui d'un épithélioma malpighien peu différencié.

Enfin le cliché thoracique révèle une opacité arrondie, de 2 cm de diamètre, dans le champ pulmonaire droit, considérée comme une métastase (du séminome ou de l'épithélioma actuel).

Protocole thérapeutique :

- 1) Télécobaltthérapie de l'hypopharynx.
- 2) Chimiothérapie générale : 5 F U (20 g).

Découverte de la localisation rhinopharyngée :

Une semaine après le début de l'irradiation : tumeur assez volumineuse, intéressant le toit, la paroi droite et le mur postérieur. Les radiographies précisent l'important épaississement des parois, sans atteinte osseuse. La technique d'irradiation est alors modifiée de façon à englober le rhinopharynx. Dose délivrée : 6 000 rads sur les deux localisations. En fin de traitement, la régression des deux tumeurs est considérable, les adénopathies ont disparu, l'image métastatique pulmonaire reste inchangée.

Evolution :

Le malade a été suivi régulièrement jusqu'en avril 1964, sans présenter de récidence oro ou hypopharyngée. Décès en juillet 1964 (circonstances non précisées).

● **OBS. N° 7 (Dossier 1.63.3991)**

Homme de 56 ans venu consulter en juillet 1963 pour avis thérapeutique et présentant les antécédents suivants :

- 1) Epithélioma de l'hypopharynx traité par pharyngolaryngectomie précédée et suivie de roëntgentherapie conventionnelle (1959).
- 2) -Seconde localisation apparue en février 1963 : paroi gauche du cavum traitée par roëntgentherapie conventionnelle (4 000 rads/tumeur) et chimiothérapie (Endoxan : 8,4 g) avec un résultat médiocre.

Examen ORL (juillet 1963).

- 1) Tumeur bourgeonnante occupant tout l'angle supéro-gauche du cavum, débordant la ligne médiane au niveau du toit, étendue en direction de l'oropharynx (amygdale et pilier postérieur gauches), envahissant la trompe d'Eustache et la caisse du tympan. Otorrhée gauche hémorragique et purulente.
- 2) Absence d'adénopathie cervicale.
- 3) Biopsie du cavum : épithélioma malpighien peu différencié.

Traitement conseillé :

Chimiothérapie générale (5 FU).

Commentaire de ces observations :

Elles réunissent deux cas de double localisation tumorale au niveau du cavum et de l'hypopharynx. Dans le second cas, un intervalle de quatre ans séparait l'apparition des deux localisations rhino et hypopharyngée. Dans le premier cas, il s'agissait certainement d'une tumeur de toute la paroi latérale du pharynx, bourgeonnante à ses deux extrémités naso et hypopharyngée et infiltrant la sous-muqueuse de l'oropharynx. Cette observation est curieuse par la multiplicité des tumeurs malignes décelées successivement chez un même individu : séminome testiculaire, épithélioma cutané, épithélioma du pharynx.

Sur le plan thérapeutique, la chimiothérapie était seule envisageable dans le second cas en raison des traitements antérieurs et de l'énorme extension de la tumeur. Dans le premier cas ont été associées chimiothérapie et télécobaltthérapie avec un résultat appréciable (survie de 15 mois).

**BILAN INITIAL
DE L'EXTENSION TUMORALE**

Il est très important de préciser le mieux possible l'extension tumorale initiale pour établir un protocole thérapeutique valable, mais ce bilan se heurte à de grandes difficultés.

I. — ELEMENTS DU BILAN

- L'extension tumorale est appréciée par les procédés suivants :
 - 1) L'extension dans la cavité rhino-pharyngée est précisée par la rhinoscopie postérieure sous anesthésie locale, le voile étant récliné en avant au moyen de deux sondes en caoutchouc introduites dans les fosses nasales et extériorisées par la cavité bucale. Ce procédé entraînant une hypersécrétion réflexe importante et parfois gênante, Berci [4] et coll. recommandent de pratiquer une injection d'atropine intramusculaire une demi-heure avant l'examen. Dans certains cas, la neuroleptanalgie (Cachin [10] et coll.) voire l'anesthésie générale (Dawes et Harkness [17], Martinson [49]) sont indispensables. La rhinoscopie postérieure au miroir donne malgré tout une vision limitée et fragmentaire du cavum. Il est donc préférable d'avoir recours non pas au salpingoscope, dont le champ est trop étroit (Fletcher [21], Wilson [88]), mais à un endoscope tel que celui de Clark [15] et Berci [4], qui donne une image agrandie sous un excellent éclairage, permet des biopsies sous vision directe et même la réalisation de films.
 - 2) L'examen des structures voisines comprend :
 - a) un bilan des fosses nasales et des sinus (rhinoscopie antérieure, clichés des sinus);

- b) la recherche d'une extension oropharyngée de la tumeur ;
 - c) un bilan de l'oreille moyenne. Il faut noter à ce propos que les radiographies montrent fréquemment une opacité diffuse des cellules mastoïdiennes, d'aspect identique à celui d'une mastoïdite aiguë ou subaiguë (Miller [51] et coll.). On conçoit les erreurs diagnostiques et thérapeutiques auxquelles peut conduire l'existence d'une otorrhée associée à de tels aspects radiologiques, si la tumeur du cavum est méconnue.
- 3) Les signes neurologiques éventuels sont précisés avec soin. Ils ont donné lieu à la description d'une multitude de syndromes à noms propres. Godtfredsen et Lederman [23] proposent de grouper sous la dénomination de syndrome du sinus caverneux toutes les combinaisons d'atteintes des nerfs crâniens provenant de la fosse cérébrale moyenne. Les formes neurologiques des épithéliomas du rhinopharynx s'accompagnent le plus souvent, mais non toujours, d'une atteinte osseuse décelable à la radio (environ 2 fois sur 3 : Miller [51] et coll.).
- 4) Les signes radiologiques d'atteinte osseuse sont d'une importance capitale pour le pronostic et le traitement. Le bilan radiologique comprend :
- a) une incidence de profil simple, complétée par une incidence de profil avec opacification lipiodolée, indispensable pour obtenir le moulage de la paroi postérosupérieure et de la fossette de Rosenmüller (Chavanne [14] et coll., Puccinelli [64]) ;
 - b) un cliché standard en position de Hirtz ;
 - c) des tomographies sous incidences multiples : en particulier des tomographies sagittales et des tomographies dans l'incidence de Hirtz, en y associant si possible la manœuvre de Valsalva qui ouvre les orifices tubaires. Les tomographies permettent d'apprécier au mieux le siège et l'étendue des zones d'ostéolyse ; leur intérêt a été souligné par un travail très détaillé de Reisner et Gosepath [65].
- 5) Dans le bilan des formes neurologiques, il est souvent difficile de préciser s'il existe ou non une extension intracrânienne ; la gamma-encéphalographie peut alors être digne d'intérêt (Dawes et Harkness [17]).

II. — RESULTATS DU BILAN INITIAL

(Institut Gustave Roussy - 1960-1967)

L'extension muqueuse la plus fréquente s'observe dans l'oropharynx, en particulier la loge amygdalienne et le pilier postérieur (8 cas). Elle se voit également dans les fosses nasales (3 cas), la trompe d'Eustache et la caisse du tympan (1 cas).

Les paralysies des nerfs crâniens intéressent essentiellement :

- les nerfs oculo-moteurs (moteur oculaire externe seul dans 6 cas, ophtalmoplégie dans 5 cas) ;
- le trijumeau dans 7 cas ;
- le pneumogastrique dans 3 cas (par compression ganglionnaire cervicale) ;
- enfin 4 malades présentaient avant tout traitement un syndrome unilatéral total des nerfs crâniens.

L'extension osseuse était présente avec certitude dans 17 cas (5 au niveau des ptérygoïdes, 12 au niveau de la base du crâne, soit 16 p. 100 des cas). Ce point est très important du point de vue thérapeutique, car un envahissement osseux est une contre-indication formelle à la pléiocuriethérapie. Dans leur statistique, Fletcher et Million [22] font état de 25 p. 100 de cas d'extension osseuse. Ce chiffre élevé, que les auteurs imputent à l'usage extensif des tomographies dans le bilan initial, coïncide remarquablement avec les constatations nécropsiques de Liang [41] (24 p. 100 de cas avec atteinte osseuse).

III. — CONCLUSION

L'extension réelle de la tumeur est très souvent sous-estimée. L'infiltration sous-muqueuse déborde largement les limites apparentes de la lésion à l'examen endoscopique le plus soigneux. L'analyse radiographique la plus fine méconnaît certaines formes minimales d'envahissement osseux. Enfin des coulées néoplasiques peuvent pénétrer dans la boîte crânienne par les orifices de la base, en se propageant le long des gaines nerveuses, sans provoquer le moindre déficit neurologique tant que le nerf n'est pas comprimé. Le néoplasme peut également emprunter le canal carotidien et se propager le long de la gaine de la carotide interne (Teoh [53]). Au total, le bilan clinique et paraclinique de l'extension des épithéliomas du cavum ne peut être qu'approximatif.

CLASSIFICATION TNM

Toute tentative de classification des épithéliomas du cavum en fonction de leur extension est sujette à critique. De nombreux systèmes ont été proposés. Un des plus anciens et des plus simples est la classification en trois stades de R.M. Geist et U.V. Portman (1952), reprise par Little [44] et coll. (1963) et plus récemment par Chan et Stein [12] (1969).

- Stade 1 : tumeur limitée au rhinopharynx ;
- Stade 2 : tumeur avec adénopathies cervicales palpables ;
- Stade 3 : tumeur avec atteinte des nerfs crâniens et (ou) atteinte osseuse de la base du crâne.

L'U.I.C.C. a défini l'extension tumorale de la façon suivante :

- T₁ : Tumeur de moins de 1 cm dans son plus grand axe d'implantation, sans extension osseuse (type : tumeur de la fossette de Rosenmüller).
- T₂ : Tumeur de plus de 1 cm dans son plus grand axe d'implantation sans extension osseuse (type : tumeur de l'union des trois parois, supérieure, postérieure et latérale du cavum).
- T₃ : Tumeur avec extension osseuse modérée, constatée radiologiquement, sans symptômes neurologiques. Ou bien tumeur avec extension à la trompe ou à la cavité orbitaire, ou aux cellules ethmoïdales ou à la fosse nasale.
- T₄ : Tumeur importante avec extension dans toutes les directions (base du crâne, orbite, fosses nasales). Ou bien tumeur avec extension seulement osseuse, mais importante et comportant des signes neurologiques (atteinte du VI, du V, etc.).

Pour des raisons pratiques, nous avons adopté une classification TNM sensiblement différente de celle de l'U.I.C.C., en ce qui concerne l'extension tumorale :

CLASSIFICATION TNM

Institut Gustave Roussy

Extension tumorale :

T₁ : Tumeur de moins de 1 cm, ne débordant pas les limites du cavum.

T₂ : Tumeur de plus de 1 cm, ne débordant pas les limites du cavum.

T₃ : Tumeur débordant le cavum, avec extension à une structure avoisinante (os ou parties molles) sans signes neurologiques.

T₄ : Tumeur débordant le cavum au niveau de plusieurs structures et (ou) s'accompagnant de signes neurologiques.

Les adénopathies ont été classées comme le préconise l'U.I.C.C. en :

N₀ : pas d'adénopathie palpable,

N₁ : adénopathie homolatérale mobile,

N₂ : adénopathie bilatérale ou controlatérale mobile,

N₃ : adénopathie fixée, homo- contro- ou bilatérale.

TABLEAU 3 : Répartition TNM

	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	Total
N ₀		9	3	11	23
N ₁		10	2	7	19
N ₂		8	4	6	18
N ₃	2	32	4	9	47
Total..	2	59	13	33	107

Les problèmes de classification résultent de la difficulté d'apprécier exactement l'extension nasale et orbitaire et surtout de l'impossibilité fréquente d'affirmer s'il existe ou non un envahissement osseux. « En cas de doute persistant nous avons classé ces cas incertains dans la catégorie la moins évoluée (T₁ et T₂), espérant donner au malade les meilleures chances d'un traitement mené au maximum des possibilités radiobiologiques et chirurgicales pour un volume tumoral suffisamment réduit ». (B. Pierquin [63]).

Le tableau n° 3 permet les constatations suivantes :

- 1) Grande rareté des petits épithéliomas T_1 (moins de 1 p. 100 des cas).
- 2) Relative fréquence des tumeurs T_4 sans adénopathie palpable (un tiers des T_4).
- 3) Fréquence des tumeurs débordant les limites du cavum (43 p. 100 des cas).
- 4) Fréquence des adénopathies cervicales palpables dès le premier examen (78 p. 100). Ce chiffre concorde avec l'ensemble des statistiques étrangères qui comprennent environ 70 p. 100 de tumeurs avec adénopathies cervicales, le taux le plus bas étant donné par Hara [29] (40 p. 100), le plus élevé par Fletcher et Million [22] (90 p. 100).
- 5) Fréquence des adénopathies cervicales fixes N_3 : 44 p. 100 des cas.

**PROBLEMES
HISTOPATHOLOGIQUES**

I. — CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES EPITHELIOMAS DU CAVUM

TABLEAU 4 : *Institut Gustave Roussy* - 1960-1967

Epithélioma malpighien différencié	30
Epithélioma malpighien peu ou très peu différencié	54
Lymphoépithéliome	23
TOTAL ..	107

La grande majorité des épithéliomas sont peu ou très peu différenciés : 50 p. 100 des cas (71,5 p. 100 si l'on y ajoute les lymphoépithéliomes).

Les lymphoépithéliomes représentent ici 21,5 p. 100 des cas.

Nous n'avons pas observé d'épithélioma cylindrique (ou adénocarcinome). Ce type de tumeur est très rare au niveau du cavum. Les statistiques étrangères n'en comptent pas plus de 1 à 6 p. 100. Il s'agit là d'une des rares certitudes anatomopathologiques concernant les épithéliomas du cavum.

II. — DIVERGENCES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

1) Leur importance est bien connue et a suscité la boutade de Vaeth [81] : « Souvent le diagnostic histologique ne dépend pas seulement de l'anatomopathologiste auquel on s'adresse, mais aussi de son entraînement passé et de ses habitudes d'interprétation actuelles, voire même de son humeur au moment où il est consulté. »

La lecture des statistiques récentes révèle effectivement des divergences multiples :

a) DIVERGENCES CONCERNANT LE POURCENTAGE COMPARÉ DES ÉPITHÉLIOMAS ET DES HÉMATOSARCOMES :

99 p. 100 d'épithéliomas pour Liang [40] et Yeh [89], 80 p. 100 à 90 p. 100 dans les statistiques américaines, 66 p. 100 dans les statistiques allemandes. (R. Albrecht [2]). Toutefois, il semble s'agir là non pas tant de divergences d'interprétation histopathologique, que plutôt de différences d'ordre statistique en rapport avec le recrutement particulier des divers centres de traitement.

b) DIVERGENCES SUR LE CLASSEMENT DU LYMPHOÉPITHÉLIOME, SOIT DANS LES ÉPITHÉLIOMAS, SOIT DANS LES HÉMATOSARCOMES :

En fait ce problème paraît actuellement dépassé et la majorité des auteurs qui admettent l'autonomie du lymphoépithéliome le rangent parmi les épithéliomas. Toutefois certains auteurs considèrent toujours cette variété de tumeurs comme un hématosarcome (Lederman [38] et Godtfredsen [23]), ce qui explique la proportion très élevée d'hématosarcomes indiquée par leurs statistiques (50 p. 100).

c) DIVERGENCES SUR LE POURCENTAGE DE RÉPARTITION DES TYPES D'ÉPITHÉLIOMAS (DANS LE CADRE DES ÉPITHÉLIOMAS) :

Elles sont considérables d'une statistique à l'autre et aggravées par de nombreuses variations dans la nomenclature. A côté du lymphoépithéliome, les auteurs anglosaxons individualisent une variété tumorale supplémentaire : les épithéliomas à cellules de transition. Les critères pour reconnaître l'une ou l'autre de ces tumeurs sont controversés et plus ou moins rigoureux d'un auteur à l'autre.

d) ENFIN, CES DIFFÉRENTES SORTES DE DÉSACCORD SE SUPERPOSENT DANS CERTAINS CAS POUR ABOUTIR A UNE CERTAINE CONFUSION :

Par exemple, le pourcentage de lymphoépithéliomes par rapport à l'ensemble des tumeurs malignes du rhinopharynx varie de 2,3 p. 100 à 67 p. 100 (Von Kup et Lange [37]). Pour Fletcher [21] et coll., cette variété de tumeur est la plus fréquente chez les Chinois alors que pour Yeh [59], à Tai-Pei, sur plus de 1 400 biopsies, elle représente moins de 3 p. 100 des cas.

2) Caractéristiques des épithéliomas à cellules de transition et des lymphoépithéliomes

- 1) L'épithélioma à cellules de transition a été décrit par Quick et Cutler en 1925. Au microscope, les cellules épithéliales sont relativement petites, rondes ou polyédriques, groupées en cordons anastomosés, d'apparence souvent syncytiale. Le stroma est infiltré de lymphocytes.
- 2) Le lymphoépithéliome a été décrit en 1921 simultanément par Regaud en France et Schmincke en Allemagne. La tumeur de Regaud présente quatre caractères particuliers :
 - a) *son aspect syncytial*. Les cellules épithéliales sont de grande taille, à limites floues. Les noyaux sont clairs, faiblement basophiles,
 - b) les cellules épithéliales sont groupées en cordons anastomosés,
 - c) les éléments cellulaires sont peu différenciés et ne subissent aucune évolution épidermoïde,
 - d) enfin, fait capital dont dérive la définition, on rencontre de nombreux lymphocytes disséminés parmi les cordons épithéliaux.

La forme décrite par Schmincke est un peu différente : les anastomoses entre les cordons cellulaires sont peu nettes et les cellules néoplasiques sont, dans les cas extrêmes, disséminées, donnant à la tumeur une allure pseudo-sarcomateuse, avec un stroma fait uniquement de cellules lymphoïdes.

En résumé, les cellules de l'épithélioma à cellules de transition et du lymphoépithéliome ont le même aspect : limites cellulaires peu nettes, apparence souvent syncytiale. La seule différence est le degré d'association aux lymphocytes.

3) Autonomie de l'épithélioma à cellules de transition et du lymphoépithéliome

- 1) L'épithélioma à cellules de transition n'est pas admis par tous les auteurs. Il prédomine dans la statistique de Matz et Conner [50] avec 37 p. 100 des cas. Par contre d'autres auteurs, dont Liang [40], reprochent à Quick et Cutler et à leurs successeurs d'avoir été incapables de définir clairement les caractéristiques de cette tumeur.

2) Les partisans de l'autonomie du lymphoépithéliome avancent les arguments suivants :

- a) l'aspect du lymphoépithéliome a pu être retrouvé au niveau des métastases ganglionnaires ;
- b) une autre caractéristique de cette tumeur est son extrême radiosensibilité.

3) Les anatomopathologistes modernes (Teoh [80], Yeh [89], Shanmuragatnam et Muir [53]) réfutent ces arguments de la façon suivante :

- a) Les lymphocytes ne sont pas tumoraux. Leur association avec des cellules tumorales provient simplement du fait que ces tumeurs se développent en des endroits qui contiennent du tissu lymphoïde ; leur présence est donc contingente. Le fait de trouver un aspect de lymphoépithéliome dans les ganglions n'est pas plus démonstratif. En effet, dit Yeh [89] « dans les métastases ganglionnaires précoces on peut voir simplement des plages de cellules néoplasiques infiltrant le tissu lymphoïde sans formation de stroma fibreux. Quelquefois on trouve des cellules néoplasiques isolées dans les sinusoides ou le tissu lymphoïde cortical. Devrons-nous appeler toutes ces métastases ganglionnaires précoces : lymphoépithéliome ? ».

Par contre, l'étude des métastases dans le tissu non lymphoïde, principalement le foie, montre uniquement la présence de cellules tumorales, bien que les traits caractéristiques du lymphoépithéliome soient présents dans la tumeur primitive et les métastases ganglionnaires (Teoh [80]).

- b) L'« extrême radiosensibilité » de ces tumeurs est un mythe. « Si le lymphoépithéliome disparaissait réellement après délivrance de 3 000 rads en quatre semaines, comme un lymphosarcome, il pourrait effectivement être considéré comme très radiosensible. Or ce n'est pas le cas. » (Yeh [89]).

En conclusion, Teoh, Yeh, Shanmuragatnam et Muir pensent que le terme de lymphoépithéliome désigne uniquement une variante structurale des épithéliomas du cavum et refusent d'en faire une entité anatomo-pathologique distincte.

4) Les controverses histopathologiques s'expliquent de plusieurs façons

- 1) La nomenclature est confuse, et plusieurs termes désignent le même type de tumeurs. Par exemple Liang [40, 41] attribue au lymphoépithéliome la dénomination de carcinome à grandes cellules rondes du cavum.
- 2) Un même prélèvement biopsique peut montrer plusieurs aspects différents. Les variantes histologiques coexistent souvent dans un seul néoplasme et une tumeur malpighienne à un endroit donné peut être indifférenciée quelques millimètres plus loin. Ainsi la lecture d'un petit fragment biopsique peut-elle faire classer arbitrairement dans telle ou telle catégorie une tumeur polymorphe (Shanmuratnam et Muir [53]).
- 3) Enfin, selon Liang [41], l'aspect de l'épithélioma tend à se modifier à mesure que la maladie évolue, et cette évolution se fait régulièrement dans le sens d'une dédifférenciation, le stade ultime étant le carcinome indifférencié ou à cellules pléomorphes.

III. — ETUDE AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE

Elle a permis de ranger indiscutablement les tumeurs peu différenciées (dont le lymphoépithéliome) parmi les épithéliomas (Svoboda [53] et coll.), mais laisse subsister une incertitude quant à leur place exacte au sein des épithéliomas. Les tonofibrilles caractéristiques de la différenciation épidermoïde ont été retrouvées par Svoboda [53] et coll. mais non par Lin [43] et coll. Ces derniers expliquent la basophilie cytoplasmique du lymphoépithéliome par l'abondance des ribosomes (type 3 de Lin).

IV. — CARYOTYPE DES CELLULES TUMORALES

Il fait actuellement l'objet des recherches de Lehrnbecher [39] et coll. Les cellules contiennent un excès de matériel chromosomique et sont en général hyperdiploïdes ou hypertétraploïdes.

V. — CONCLUSION

- 1) Bien que de nombreuses incertitudes subsistent, la classification histopathologique des épithéliomas du cavum tend à se simplifier ; la plus récente, celle de Lin [43] et coll. distingue seulement trois groupes : carcinomes épidermoïdes, carcinomes anaplasiques et adénocarcinomes.
- 2) Le polymorphisme de ces tumeurs rend très hasardeuse toute évaluation pronostique en fonction du type histologique et explique les multiples contradictions relevées dans la littérature.

**PROTOCOLE THERAPEUTIQUE
DE
L'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY**

La tumeur du cavum est uniquement traitée par les agents physiques qui délivrent une dose tumorale variant de 7 000 à 8 000 rads environ. Cette dose est atteinte par irradiation transcutanée dans les formes évoluées T_3 et T_4 . Dans les formes limitées au cavum (T_1 et T_2), elle est délivrée moitié par télécobalt (4 500 rads) moitié par une plésiocuriethérapie de surdosage permettant d'irradier par des fils d'Iridium 192, le reliquat tumoral (4 000 à 4 500 rads en 4 à 5 jours par appareil moulé avec préparation non radioactive).

Les aires ganglionnaires cliniquement indemnes (N_0) reçoivent une irradiation systématique par télécobalt jusqu'à la dose de 4 500 rads.

Pour les malades porteurs d'adénopathies cervicales lors du premier examen, le traitement des aires ganglionnaires varie en fonction de la thérapeutique de la tumeur primitive.

- 1) Dans le cas des tumeurs T_1 et T_2 traitées par l'association télécobalt + plésiocuriethérapie, un évidement ganglionnaire uni ou bilatéral est pratiqué après la plésiocuriethérapie, donc lorsque les aires ganglionnaires ont reçu une dose de 4 500 rads.
- 2) Dans le cas des tumeurs T_3 et T_4 , traitées par télécobalt seul, les aires ganglionnaires cervicales ont reçu en fin d'irradiation une dose de 7 000 à 8 000 rads. Si le résultat obtenu au niveau de la tumeur rhinopharyngée paraît satisfaisant, mais que persiste un reliquat ganglionnaire, on peut être amené à pratiquer soit un évidement ganglionnaire, soit une simple adénectomie.

L'originalité de ce protocole thérapeutique réside dans l'emploi de la plésiocuriethérapie avec support moulé et Iridium 192

dans les formes T_1 et T_2 . La dose délivrée par ce procédé est de 4 500 rads, une dose équivalente ayant été délivrée préalablement par télécobaltthérapie sur le cavum et sur les aires ganglionnaires.

Les modalités techniques de la plésiocuriethérapie ont été décrites par Pierquin [61] et Chassagne [13] de la façon suivante :

1) Anesthésie

Elle comprend une anesthésie de base (neuroleptanalgésie) complétée par une anesthésie des muqueuses à l'aide de pulvérisations de Xylocaïne à 10 p. 100 au travers des fosses nasales et de la cavité buccale.

2) Préparation du support radioactif

a) MOULAGE DU CAVUM :

On commence par introduire dans chaque narine une sonde en caoutchouc type drain n° 12 (filière décimale n° 40). On connecte alors l'extrémité buccale de chaque sonde avec un fil de traction au bout duquel est attachée une réplique de l'appareil utilisé, de dimensions plus petites qu'un cavum normal. Cette réplique joue le rôle de support pour la matière d'empreinte qui est une pâte plastique à prise rapide. En tirant sur les sondes nasales, ce porte-empreinte recouvert de pâte plastique va mouler celle-ci sur l'ensemble des parois du cavum en débordant quelque peu dans les fosses nasales au travers des choanes.

En deux ou trois minutes d'application, la pâte est solidifiée, tout en restant assez élastique et le moulage peut être extrait du cavum. Une empreinte très fidèle est ainsi obtenue sans qu'il soit nécessaire d'exercer une pression déformante à la surface de la muqueuse.

Si le moulage apparaît défectueux en certains points, on peut facilement recommencer l'opération en rajoutant un peu de pâte plastique là où l'empreinte paraît insuffisante. Ainsi est réalisé un moulage exact du cavum où se marque généralement bien l'empreinte de la tumeur.

b) CONFECTION DU SUPPORT PLASTIQUE :

Un négatif en plâtre est d'abord réalisé, puis le support en matière plastique dure est définitivement moulé sur le négatif

à l'aide d'une pâte de métacrylate de méthyle. Une fois durcis, les contours de ce support sont adoucis et arrondis à la meule. Deux cordelettes de caoutchouc sont fixées au niveau des prolongements choanaux du support et serviront à maintenir l'appareil radifère en place grâce à une traction exercée au travers des fosses nasales.

c) MISE EN PLACE DES TUBES DE NYLON VECTEURS SUR LE SUPPORT :

Le curiéthérapeute définit alors la position des lignes radioactives sur le support en fonction de l'étendue et de la position du reliquat tumoral. Ces lignes, espacées de 10 à 15 mm, se dirigent d'avant en arrière selon une direction sagittale (deux lignes pour une face latérale, trois lignes pour deux faces, par exemple le toit et une face latérale, quatre lignes pour trois parois).

A partir de ces points de repère, le prothésiste creuse à la fraise des gouttières dans le support de polyvinyl. On y inclut les tubes de nylon vecteur dont l'extrémité distale est fermée par soudure à chaud. Ces tubes de 20 cm de longueur sont solidarisés avec le support par adjonction d'un peu de pâte molle et par des ligatures à l'aide de fils de soie.

Avant de mettre en place ce support radifère, il est capital de vérifier la qualité du montage en faisant passer dans chaque tube de nylon vecteur le tube porte-fil contenant un fil d'Iridium inactif ou un fil d'acier. Les longueurs prévues pour les fils d'Iridium 192 sont enfin soigneusement mesurées pour chaque tube et les différents tubes sont repérés, par exemple en les coupant à des longueurs légèrement différentes.

3) Mise en place du support radioactif

Après aspiration des sécrétions et pulvérisations d'antibiotiques, les sondes nasaires en caoutchouc déjà utilisées sont remises en place. Le support radifère est alors présenté « ventre à l'air » sur le thorax du malade. Dans la lumière de l'extrémité buccale de chaque sonde nasale, on introduit sur 2 à 3 cm la cordelette homologue de fixation et le ou les tubes de nylon vecteurs homologues. On bloque ce montage par une ligature sur chaque sonde.

Il ne reste plus qu'à tirer simultanément sur les deux sondes en caoutchouc par leur extrémité nasale tout en soulevant le

voile avec un releveur. Le support plastique vient ainsi se plaquer dans le cavum dont il épouse les contours.

Les cordelettes et les tubes plastiques sont dégagés des sondes narinaires, les cordelettes de traction sont nouées sur l'arête narinare. Seules restent à l'air libre les extrémités nasales des tubes de nylon vecteur. Des boutons de fixation sont alors mis en place sur chacun de ces tubes au niveau des orifices narinaires. Ainsi l'appareil est prêt à recevoir le matériel radioactif, mais auparavant on procède à un dernier contrôle et à la dosimétrie.

4) Dosimétrie

Des fils d'acier ou des fils d'Iridium inactifs sont introduits dans chaque tube de nylon vecteur. A l'aide d'un amplificateur de brillance, on peut vérifier la bonne mise en place et les longueurs radioactives que l'on a préalablement prévues. On peut procéder dès ce moment-là à une tomographie unidirectionnelle perpendiculaire à la direction sagittale des tubes. Sur cette tomographie on effectue une dosimétrie spatiale intéressant les plans muqueux et osseux. On observe en général un espace assez important entre la surface muqueuse (c'est-à-dire là où se trouve une coupe des fils) et la paroi osseuse. Au niveau du toit et de la paroi postérieure, cet espace peut atteindre 10 mm.

On peut donc, sans grand risque pour l'os, fixer sur l'isodose de base (entre 5 et 7 mm au-delà de la surface muqueuse) une dose totale de l'ordre de 5 000 r.

5) Mise en place des fils d'Iridium 192

Chaque tube de nylon étant soigneusement repéré, il ne reste plus qu'à introduire successivement dans chacun de ceux-ci les tubes radifères porte-fil d'Iridium 192. On solidarise tubes vecteurs et tubes porte-fil en écrasant la lumière des boutons de fixation.

6) Surveillance en cours d'application

Le traitement médical associé comporte des antibiotiques, des antalgiques et des tranquillisants. Il est capital d'aspirer plusieurs fois par jour le jetage nasal qui se manifeste au niveau du pansement narinare.

7) Exérèse du matériel

a) On extrait d'abord les tubes de nylon porte-fil d'Iridium 192.

b) Puis on extrait très facilement le support radifère.

Il suffit de couper les cordelettes de fixation sur l'arête narinnaire, d'enlever les boutons de fixation sur l'extrémité libre des tubes vecteurs et d'extraire le support plastique en tirant sur le fil de rappel qui pend derrière le voile du palais.

RESULTATS DU TRAITEMENT

« Rien n'est plus difficile et plus ingrat que de juger les résultats d'un traitement d'après des statistiques et pourtant il n'y a pas d'autre moyen. » (R. Albrecht [2]).

Sur 107 malades examinés, seuls 88 ont bénéficié d'un traitement complet (41 par télécobalt seul et 47 par l'association télécobalt-plésiocuriethérapie).

19 malades ont donc été exclus de l'étude : malades vus au stade terminal avec extension locorégionale considérable (en particulier osseuse) et effondrement de l'état général. Huit de ces malades sont morts rapidement avant tout traitement ou bien ont subi hors de l'Institut Gustave Roussy une chimiothérapie générale à visée palliative. Onze ont subi une radiothérapie palliative (2 000 à 3 000 rads en moyenne) et sont décédés dans un délai moyen de six mois.

I. — RESULTATS IMMEDIATS

a) LA TUMEUR DISPARAIT AU NIVEAU DE LA MUQUEUSE RHINO-PHARYNGÉE DANS LA GRANDE MAJORITÉ DES CAS (82/88) :

L'aspect du cavum en rhinoscopie postérieure devient normal, en dehors d'une radiomucite souvent très accentuée. Les signes neurologiques disparaissent quand il s'agit d'une atteinte isolée du moteur oculaire externe, régressent seulement quand il existe plusieurs paralysies des nerfs crâniens associées. Il faut remarquer avec Chavanne [14] que les formes avec atteinte osseuse ne présentent aucun aspect de recalcification en fin de traitement. Il est donc difficile d'affirmer la stérilisation de telles tumeurs, dont la récurrence (ou la poursuite de l'évolution ?) présente volontiers une forme neurologique.

Histologiquement (Teoh [53]) la tumeur est remplacée par du tissu collagène dense, avasculaire, avec des infiltrats de cellules mononucléées. Les glandes muqueuses ont disparu. De petites plages d'épithélium malpighien sont présentes par endroits. Le sinus sphénoïdal peut être comblé par un tissu blanchâtre et fibreux.

b) LES ADÉNOPATHIES SONT ÉGALEMENT SENSIBLES A LA TÉLÉ-COBALTTHÉRAPIE :

- 1) Dans le groupe traité par télécobalt seul, les adénopathies cervicales ont reçu en moyenne une dose de 6 500 à 7 000 rads. 33 malades étaient porteurs d'adénopathies cervicales palpables au premier examen.
 - 2 évidements ganglionnaires (N+) avaient été pratiqués avant l'irradiation par méconnaissance de la porte d'entrée ;
 - 28 malades étaient indemnes de toute adénopathie palpable quelques semaines après la fin de l'irradiation et n'ont donc pas subi d'évidement ganglionnaire.
 - 3 malades étaient porteurs de reliquats ganglionnaires qui ont amené à pratiquer 2 évidements bilatéraux et 1 évidement unilatéral (ces 5 évidements étaient N+).
- 2) Dans le groupe traité par l'association télécobalt (4 500 rads) + plésiocuriethérapie (4 000 à 5 000 rads) sur la tumeur, 38 malades étaient initialement porteurs d'adénopathies palpables.
 - 2 évidements ganglionnaires (N+) avaient été pratiqués avant l'irradiation par méconnaissance de la porte d'entrée ;
 - 17 malades présentaient des reliquats ganglionnaires après irradiation et ont subi un évidement ganglionnaire (12 unilatéraux, 5 bilatéraux). Les 22 évidements pratiqués au total dans ce groupe de malades se répartissent en 9 N+, 5 N séquelles, et 8 N—.

(Les anatomopathologistes de l'Institut Gustave Roussy entendent par N séquelles des aspects histopathologiques observés après irradiation transcutanée et caractérisés par des lésions ganglionnaires cicatricielles sans cellules épithéliomateuses identifiées, évoquant un processus métastatique stérilisé par la radiothérapie.)

 - 19 malades étaient indemnes de toute adénopathie quelques semaines après la fin de l'irradiation. 11 d'entre eux ont néanmoins subi une exérèse ganglionnaire, soit parce qu'une adénectomie pratiquée avant la découverte de l'épithélioma

du cavum avait montré un envahissement métastatique, soit parce que les ganglions étaient durs et fixés lors du premier bilan.

Chez ces 11 malades ont été pratiqués 4 évidements unilatéraux et 7 bilatéraux, soit 18 évidements au total dont la répartition histologique est la suivante: 6 N+, 5 N séquelles et 7 N—.

- 3) Au total 35 malades ont subi après irradiation de la tumeur primitive un évidement ganglionnaire cervical uni ou bilatéral. 49 évidements ont, au total, été pratiqués, dont la répartition histologique est: 24 N+, 10 N séquelles et 15 N—.

c) EN CONCLUSION, A L'ISSUE DU TRAITEMENT PAR LES RADIATIONS IONISANTES :

- L'immense majorité (93 p. 100) des malades traités n'ont plus de tumeur rhinopharyngée apparente.
- La plupart (67 p. 100) des malades initialement porteurs d'adénopathies palpables n'en présentent plus.

Mais le protocole thérapeutique ne permet aucune comparaison des radiosensibilités tumorale et ganglionnaire, puisque la majorité des malades ont reçu une irradiation incomplète au niveau des aires ganglionnaires (4 500 rads). Il est toutefois certain que le pourcentage d'adénopathies stérilisées par les radiations aurait été supérieur si une dose cancéricide avait été délivrée sur les aires ganglionnaires dans la totalité des cas. Le fait que plus de la moitié des pièces d'évidement ganglionnaire après irradiation à mi-dose soient indemnes de métastase vient à l'appui de cette assertion.

TABLEAU 5 : *Résultats immédiats du traitement.*

Malades examinés	107
Malades ayant bénéficié d'un traitement complet..	88
Disparition apparente de la tumeur du cavum	82
Disparition des adénopathies après irradiation chez les 71 malades porteurs d'adénopathies palpables	47
Malades ayant subi un évidement ganglionnaire unilatéral ou bilatéral	35

TABLEAU 6 :

Examen histologique des pièces d'évidement ganglionnaire.

N +	24
N séquelles	10
N —	15
	—
TOTAL ..	49

II. — RESULTATS A DISTANCE

Ils ont été étudiés seulement sur 79 malades. En effet 9 malades ont été rapidement perdus de vue en raison de leur retour après traitement dans leur pays d'origine.

1) Causes d'échec

Quelles que soient les modalités du traitement, les causes d'échec les plus fréquentes sont les récidives locales et les métastases, à un moindre degré les récidives ganglionnaires. Assez fréquemment, ces causes d'échec sont associées :

a) RÉCIDIVE LOCALE :

Elle peut se faire au niveau des tissus mous du cavum ou dans le voisinage de celui-ci (oropharynx, fosses nasales, région ethmoïdomaxillaire). Elle présente alors un aspect ulcéro-bourgeonnant ou pseudo-nécrotique. Mais elle peut aussi se révéler uniquement par l'apparition ou la réapparition de signes neurologiques (en particulier atteinte des nerfs oculo-moteurs et du trijumeau).

Ces récidives s'accompagnent très fréquemment d'une atteinte osseuse importante au niveau de la base du crâne ; cette constatation conduit à penser que l'atteinte osseuse initiale est souvent minimisée ou méconnue. Chez 79 malades observés avec un recul de trois ans et plus, 21 récidives locales ont été reconnues (soit 24 p. 100) associées pour 6 d'entre elles à une récidive ganglionnaire :

- 9 de ces récidives, dépistées dans le rhinopharynx, comportaient une atteinte osseuse à la radio ;
- 8 récidives associaient des signes neurologiques et une atteinte osseuse ;
- 4 comportaient un envahissement ethmoïdo-maxillaire.

Dans le groupe traité par télécobalt seul, la fréquence des récidives locales est d'environ 25 p. 100 (8/33) ; dans le groupe traité

par télécobalt et endocuriethérapie, elle est de 28 p. 100 (13/46). Le pourcentage de récidives locales est donc à peu près le même dans les deux groupes. Ceci s'explique bien par le fait que la tumeur primitive reçoit, quel que soit le protocole de traitement, une dose identique de radiations ionisantes (8 000 à 9 000 rads).

b) RÉCIDIVE GANGLIONNAIRE :

Sur 79 malades traités, 16 ont présenté des récidives ganglionnaires, soit 20 p. 100 : 5 dans le groupe traité par télécobalt seul, 11 dans le groupe traité par l'association télécobalt-plésiocuriethérapie..

Les récidives ganglionnaires paraissent plus fréquentes chez les malades dont les aires ganglionnaires ont été traitées par irradiation à mi-dose, plus évidemment, que chez ceux qui ont subi une irradiation à dose totale. Une explication plausible de cette différence est que dans le premier cas, une irradiation incomplète a été suivie d'une exérèse chirurgicale probablement incomplète. Le premier relais ganglionnaire parapharyngé est en effet inextirpable.

La moitié des récidives ganglionnaires ont pu être contrôlées : cinq fois par une irradiation complémentaire, trois fois par un évidemment ganglionnaire.

Les récidives ganglionnaires surviennent essentiellement chez les malades porteurs d'adénopathies fixées N_3 . Sur les 16 récidives ganglionnaires observées, 12 sont survenues chez des malades initialement N_3 et 4 seulement chez des malades initialement N_1 ou N_2 .

c) MÉTASTASES A DISTANCE :

La dissémination métastatique des épithéliomas du cavum est redoutable. Sa fréquence ressort de diverses statistiques (37 p. 100, Hare et Crews [30] ; 46 p. 100, Little [44] et coll. ; 59 p. 100, Wang [86] et coll.) et des constatations nécropsiques de Teoh [53]. Sur 108 autopsies, cet auteur trouve 56 p. 100 de métastases osseuses (en règle ostéolytiques, et touchant surtout le corps des vertèbres dorsales et lombaires), 53 p. 100 de métastases hépatiques, 45 p. 100 de métastases pleuropulmonaires, et 41 p. 100 de métastases ganglionnaires abdominales. D'autres organes peuvent être atteints : thyroïde, rate, etc. Le cerveau paraît être touché beaucoup plus par l'extension directe de la tumeur que par un processus métastatique.

La dissémination est à la fois hémotogène et lymphatique. La voie sanguine est responsable de certaines localisations : par exemple les ostéolyses vertébrales (rôle des plexus veineux paravertébraux) et les nodules pulmonaires intraparenchymateux.

La voie lymphatique a été mise en évidence par Papavasiliou [57] et Sasaki [68]. Il existe une voie lymphatique directe cervico-médiastinale responsable de l'extension de la tumeur du cavum à la glande thyroïde, aux ganglions paratrachéaux et hilaires et finalement au parenchyme pulmonaire périhilaire. Ce type de néoplasme pulmonaire à point de départ rhinopharyngé s'accompagne parfois d'ostéopathie hypertrophiante pneumique (Papavasiliou [58]) et pose le problème de l'irradiation prophylactique du médiastin supérieur. Celle-ci est pratiquée systématiquement par Smedal et Watson [76].

La radiothérapie des métastases des épithéliomas du cavum permet parfois des rémissions de longue durée (Papavasiliou [57]).

Dans notre statistique, les métastases à distance ont frappé 29 des 79 malades suivis sur une longue durée, soit 38 p. 100 des cas. Elles sont apparues essentiellement dans les deux premières années. Elles sont principalement osseuses et pleuropulmonaires.

TABLEAU 7 : *Localisation des métastases.*

Malades porteurs de métastases avant traitement :	3
» » » après traitement :	29
Os	18
— Vertèbres : 12 :	} cervicales : 5 dorsolombaires : 7
— Os iliaque : 2	
— Côtes : 2	
— Clavicules : 1	
— Voûte crânienne : 1	
Plèvre et poumons	14
Adénopathies périphériques	7
— axillaires : 6	
— inguinales : 1	
Adénopathies profondes	7
— médiastinales : 5	
— lomboaortiques : 2	
Cerveau	4
Foie	11
Sein	1
TOTAL des localisations métastatiques.....	62

2) Etude de la survie

a) MOYENNE DE SURVIE DES MALADES DÉCÉDÉS :

Elle est globalement de 20 mois :

- 26 mois dans le groupe traité par télécobalt et plésiocuriethérapie (T_1 et T_2) ;
- 16 mois dans le groupe traité par télécobalt seul (T_3 et T_4) ;
- 6 mois dans le groupe traité par irradiation ou chimiothérapie palliative ou non traités.

b) SURVIE A 3 ANS :

Il y a deux façons de présenter les taux de survie selon que l'on fait entrer dans le dénombrement l'ensemble des malades examinés pendant une période donnée, ou que l'on se limite à ceux qui ont été traités complètement.

Dans le premier cas, le total des malades est de 94 et inclut donc des malades non traités ou bien traités à titre palliatif. 29 sont vivants à 3 ans, soit 31 p. 100.

Dans le second cas, si l'on envisage seulement les malades traités complètement dans un but curatif, la survie à 3 ans est de 29/79 soit 37 p. 100.

Dans les deux cas nous avons exclu de l'estimation 13 malades perdus de vue après leur traitement. Parmi les 29 survivants à 3 ans, 5 sont porteurs d'une récurrence locale confirmée et 2 présentent des métastases.

c) SURVIE A 5 ANS :

Le taux de survie à 5 ans est plus expressif de la réalité en raison de la relative fréquence des récurrences locales ou des métastases tardives.

Les chiffres sont les suivants :

- 11 malades vivant à 5 ans sur 56 (total des malades), soit 20 p. 100 ;
- 11 malades vivant à 5 ans sur 44 (traités complètement), soit 25 p. 100.

Les statistiques antérieures à 1960 indiquent un taux de survie à 5 ans de 15-16 p. 100 en moyenne (R. Albrecht [2], Bohorquez [6]). Les travaux des dix dernières années l'évaluent à 20-30 p. 100, comme l'indique le tableau ci-dessous. Ce dernier n'a qu'une valeur indicative. En effet le recrutement des malades est très différent d'une statistique à l'autre et les modalités thérapeutiques

varient non seulement d'une série à l'autre, mais encore à l'intérieur d'une même série. Enfin, la quasi-totalité des statistiques étrangères ne distingue pas la survie des épithéliomas de celle des sarcomes. Toute comparaison est donc impossible.

TABLEAU 8 : *Survie à cinq ans des cancers du cavum.*
(Statistiques étrangères)

	p. 100
Borejko [7]	21
Chan et Stein [12]	33
Dawes et Harkness [17]	20
Fletcher et Million [22]	38
Godtfredsen et Lederman [23]	22
Hager [27]	23,4
Hara [29]	19,36
Hare et Crews [30]	33
Little et coll. [44]	38
Loring [45]	29,5
Matz et Conner [50]	17
Perez [59]	34,2
Scanlon et coll. [69]	30
Martha Schmidt [70]	31
Shedd et coll. [72]	18
Skowronski [75]	22,8
Smedal et Watson [76]	36
Vaeth [81]	28,2
Wang et coll. [86]	34,5
Yeh [89]	23,52

Les travaux sur la survie au-delà de 5 ans sont très rares. Il est certain que des récidives peuvent survenir plus de 5 ans après traitement. Godtfredsen et Lederman [23] indiquent 17 p. 100 de survie à 10 ans (sur 454 malades suivis pendant une décennie). Ce chiffre est très proche du taux de survie à 5 ans indiqué par les mêmes auteurs (22 p. 100), ce qui souligne l'intérêt pratique de l'étude de la survie à 5 ans.

3) Influence de l'envahissement local et de l'envahissement ganglionnaire sur la survie à trois ans

La survie des tumeurs T_1 - T_2 (43 p. 100) est presque deux fois supérieure à celle des tumeurs T_3 - T_4 (23 p. 100).

Par contre la survie en fonction de l'envahissement ganglionnaire ne montre pas de différence importante : 38 p. 100 de N_0 , 40 p. 100 de N_1 - N_2 , 31 p. 100 de N_3 .

En l'absence de métastase à distance, l'élément pronostique majeur est donc la limitation de la tumeur primitive au cavum et non la diffusion ganglionnaire. Cette constatation s'accorde parfaitement avec les conclusions de Fletcher et Million [22], qui soulignent le pronostic gravissime des tumeurs du cavum envahissant la base du crâne ou avec atteinte des nerfs crâniens, alors que par contre un nombre important de malades présentant des métastases ganglionnaires cervicales, même bilatérales, ont pu être sauvés.

ACCIDENTS THERAPEUTIQUES

Nous envisagerons successivement :

- 1) Les accidents majeurs :
 - nécrose et hémorragie ;
 - radiomyélite.
- 2) Les séquelles.

I. — ACCIDENTS MAJEURS

1) Nécrose et hémorragie

Les accidents de nécrose sont de deux sortes :

- Nécrose des tissus mous du cavum et des structures osseuses avoisinantes : basi-occiput, sphénoïde, cloison osseuse, etc.
- Nécrose cutanée survenant dans les suites d'un évidement ganglionnaire après irradiation totale.

Dans les deux cas, la complication essentielle à redouter est l'artérite nécrosante de l'axe carotidien, source d'hémorragies cataclysmiques. Les nécroses osseuses de la base du crâne comportent de plus un risque léthal à long terme par méningite ou abcès du cerveau (*cf.* les observations de Loring [45] et de Hare et Crews [30], où le décès est survenu 8 ans et 13 ans après l'irradiation).

a) ACCIDENTS DE NÉCROSE DU CAVUM :

Nous en avons observé 7 cas, dont 3 compliqués d'hémorragie foudroyante extériorisée par la cavité buccale.

● **OBS. N° 8 (Dossier 1.63.0428)**

Homme de 50 ans venu consulter en janvier 1963.

Premier examen :

Tumeur bourgeonnante de l'angle droit des trois parois et du toit du cavum, sans atteinte osseuse. Adénopathies bilatérales.

Histologie : épithélioma malpighien peu différencié.

Traitement :

Télécobalt 4 500 rads. Pléiocuriethérapie par Ir 192 : 4 800 rads. Evidement ganglionnaire cervical bilatéral (Histologie : N+, rupture capsulaire). Résultat immédiat parfait (1963).

Suites :

Paralysie du moteur oculaire externe droit (1967), névralgie trigéminalle droite, trismus et mouchage purulent. Nécrose du cavum sous forme d'une vaste ulcération de l'angle des trois parois, ostéolyse de l'aile interne de la ptérygoïde et de la pointe du rocher droits. Décès en mai 1969.

● **OBS. N° 9 (Dossier 1.63.2513)**

Homme de 59 ans venu consulter en avril 1963.

Premier examen :

Volumineuse tumeur infiltrante du cavum étendue à l'oropharynx, sans atteinte osseuse ni adénopathie cervicale. (Histologie : épithélioma malpighien spinocellulaire).

Traitement :

Télécobalt : 6 000 rads. Résultat : disparition de la tumeur.

Suites :

Ulcération sphacélique de l'angle droit des trois parois du cavum apparue en septembre 1963 et s'étendant en deux mois à la loge amygdalienne et au voile. Décès en janvier 1964 par hémorragie carotidienne foudroyante.

● **OBS. N° 10 (Dossier 1.64.1666)**

Homme de 60 ans venu consulter en mars 1964.

Premier examen :

Volumineuse tumeur infiltrante du toit et de la paroi droite du cavum étendue à l'oropharynx, sans atteinte osseuse. Petite adénopathie sous-digastrique droite. (Histologie : épithélioma malpighien spinocellulaire kératinisant).

Traitement :

Télécobalt : 4 500 rads. Résultat : nécrose du cavum et de la paroi postérieure de l'oropharynx. Décès en mai 1964 par hémorragie cataclysmique.

● **OBS. N° 11 (Dossier 1.64.3319)**

Homme de 50 ans venu consulter en mai 1964. Antécédent de lympho-épithéliome du cavum traité hors de l'Institut Gustave Roussy par aiguilles de Radium (dose non précisée), puis roëntgenthérapie conventionnelle sous 200 KV : 3 500 rads (1963).

Premier examen :

Absence de lésion visible dans le cavum. Adénopathie sous-digastrique unilatérale.

Traitement :

Télécobalt sur les aires ganglionnaires : 2 000 rads (mai-juin 1964).

Suites :

Perforation de la voûte palatine (1965), nécrose de la ptérygoïde gauche et de la cloison nasale osseuse (1966). Malade perdu de vue depuis 1966.

● **OBS. N° 12 (Dossier 1.66.3724)**

Homme de 22 ans venu consulter en juin 1966.

Premier examen :

Tumeur de l'angle gauche des trois parois intéressant l'orifice tubaire et la choane, sans atteinte osseuse. Adénopathie spinale homolatérale. (Histologie : épithélioma malpighien à tendance spinocellulaire).

Traitement :

Télécobalt 7 500 rads. Résultat : disparition de la tumeur et des adénopathies, mais découverte d'une atteinte osseuse (ptérygoïde gauche, cellules ethmoïdales postérieures) en septembre 1966.

Suites :

Récidive ethmoïdo-maxillaire gauche (juin 1967) traitée par le Bétatron (6 000 rads) sans aucun résultat. Trismus serré. Décès par hémorragie cataclysmique (septembre 1968).

● **OBS. N° 13 (Dossier 1.66.8266)**

Femme de 53 ans venue consulter en décembre 1966.

Antécédents : suivie depuis octobre 1965 dans un service d'Ophtalmologie pour une « névrite optique droite » ayant abouti à une cécité totale. Apparition ultérieure de névralgies du trijumeau et d'une ophtalmoplégie complète. En septembre 1966, biopsie d'une adénopathie cervicale d'apparition récente, qui conclut à la métastase d'un épithélioma. Le diagnostic de « métastases multiples : ganglion cervical et noyau du trijumeau » est alors porté et la malade est adressée à un service de Neuro-Chirurgie en vue d'une neurotomie rétro-gas-sérienne. C'est alors qu'un examen ORL décèle une tumeur du cavum, 14 mois après le début des troubles.

Premier examen :

Examen à l'Institut Gustave Roussy (décembre 1966) : volumineuse tumeur du cavum T₄ avec atteinte de 5 nerfs crâniens et envahissement osseux Adénopathies bilatérales. (Histologie : épithélioma malpighien peu différencié).

Traitement :

Chimiothérapie intra-artérielle (Méthotrexate : 500 mg), Télécobalt (8 500 rads). Résultat immédiat satisfaisant avec régression des troubles neurologiques (février 1967).

Suites :

Radionécrose du cavum et de la voûte palatine osseuse. Récidive neurologique : ophtalmoplégie (décembre 1967). Décès en décembre 1968 dans un tableau de quadriplégie.

● OBS. N° 14 (Dossier 1.67.3967)

Femme de 58 ans venue consulter en mai 1967 pour la récurrence d'un épithélioma du cavum. La tumeur découverte en 1966 avait été traitée hors de l'Institut Gustave Roussy par roëngenthérapie sous 200 KV (7 500 rads) et chimiothérapie (Velbe).

Premier examen :

Récurrence ulcérobourgeonnante de la paroi droite du cavum, de 2 cm de diamètre, sans atteinte osseuse ni adénopathie. (Histologie : épithélioma malpighien peu différencié).

Traitement :

Plésiocurithérapie par Ir. 192 : 7 500 rads. Résultat : disparition de la tumeur.

Suites :

Nécrose de l'angle droit des trois parois de compliquant d'un trismus serré et de névralgies intenses. Décès en février 1970.

Commentaire de ces observations :

a) ETIOLOGIE DES ACCIDENTS :

- Deux malades (Obs. n°s 9 et 10) présentaient au premier examen une tumeur assez particulière : surtout infiltrante, largement étendue en hauteur dans le cavum et dans l'oropharynx, avec adénopathie cervicale absente ou minime. La nécrose de la paroi pharyngée est apparue rapidement (en cours de télécobaltthérapie dans un cas, deux mois après dans l'autre) causant bientôt la mort par hémorragie carotidienne. Dans ces deux cas il est possible que outre la radiothérapie l'évolution propre de la tumeur ait joué un rôle déterminant.
- Dans trois autres cas (Obs. n°s 11, 12, 14) il s'agissait de récurrences d'épithéliomas du cavum antérieurement traités à dose complète. Ces récurrences furent également traitées par irradiation (deux fois par télécobalt, une fois par plésiocuriethérapie) et le risque de nécrose était considérablement accru.
- Dans un cas (Obs. n° 13) la chimiothérapie intra-artérielle préalable à l'irradiation a probablement favorisé la survenue de la nécrose.
- Dans le dernier cas enfin (Obs. n° 8), traité par le protocole

télécobalt-pléiocuriethérapie, une atteinte osseuse débutante a peut-être été méconnue en dépit de la rigueur du bilan tomodensitométrique préthérapeutique.

b) MANIFESTATIONS CLINIQUES ET TRAITEMENT :

Les manifestations cliniques de la nécrose sont le trismus qui rend parfois impossible l'examen local, les névralgies trigéminales et la dénudation osseuse. Les radiographies précisent l'étendue des zones d'ostéolyse. Le traitement symptomatique (antibiotiques, antalgiques, corticoïdes) éventuellement l'ablation d'un séquestre sont susceptibles d'apporter une amélioration notable des signes fonctionnels et parfois la rétrocession du trismus. La complication majeure, l'hémorragie buccale foudroyante, ne laisse pas le temps d'intervenir.

b) ACCIDENTS DE NÉCROSE CUTANÉE COMPLIQUÉS D'HÉMORRAGIE CAROTIDIENNE. NOUS AVONS OBSERVÉ 2 CAS :

● **OBS. N° 15 (Dossier 1.63.5575)**

Homme de 33 ans venu consulter en octobre 1963.

Premier examen :

Tumeur ulcéro-bourgeonnante du toit et de la paroi postérieure sans atteinte osseuse. Adénopathie sous-mastoïdienne gauche. (Histologie : épithélioma malpighien spino-cellulaire kératinisant).

Traitement :

Télécobalt (4 500 rads). Pléiocuriethérapie (5 000 rads). Evidement ganglionnaire cervical gauche. Le compte-rendu opératoire souligne l'impossibilité de pratiquer une exérèse ganglionnaire complète sous la base du crâne. (Histologie : N+, rupture capsulaire). La zone tumorale, inextirpable, est irradiée aux électrons de 20 MEV (janvier 1964).

Evolution :

Désunion de la cicatrice d'évidement entraînant la dénudation de l'axe carotidien et obligeant à interrompre l'irradiation aux électrons. Extension en profondeur de la nécrose dans la région intermastomandibulaire. La ligature de la carotide primitive n'est pas pratiquée en raison de l'aspect défavorable de l'artériographie cérébrale. Décès par hémorragie cataclysmique en novembre 1964.

● **OBS. N° 16 (Dossier 1.66.5092)**

Homme de 28 ans venu consulter en août 1966.

Premier examen :

Tumeur bourgeonnante de l'ensemble du cavum sans atteinte osseuse, avec adénopathies cervicales bilatérales. (Histologie : épithélioma malpighien à tendance spino-cellulaire).

Traitement :

Télécobalt (4 500 rads). Plésiocuriethérapie (4 500 rads). Evidement ganglionnaire cervical droit. (Histologie : N « séquelles »).

Suites :

Désunion cutanée entraînant une hémorragie massive en avril 1967. Artériectomie de la fourche carotidienne n'entraînant aucun trouble neurologique. Décès en décembre 1967 dans un tableau de cachexie.

Examen anatomopathologique de la pièce d'artériectomie :

Lésions importantes de la paroi d'une des branches carotidiennes, à type de fibrose, disparition des fibres élastiques, épaississement de l'intima. Cette paroi présente même une petite zone de rupture. D'autre part l'adventice du tronc artériel est épaissie et noyée dans une épaisse gangue fibreuse.

Commentaire de ces observations :

Chez ces deux malades qui ont subi un évidement ganglionnaire après irradiation, l'hémorragie carotidienne est survenue à la suite d'une désunion de la cicatrice d'évidement, alors que la lésion du cavum était stérilisée. Dans l'un des cas, cette désunion a été directement provoquée par une irradiation complémentaire aux électrons de la région sous-mastoïdienne. Une artériectomie de la fourche carotidienne a pu être pratiquée chez le second malade. Elle n'a pas entraîné de troubles neurologiques, comme il est de règle dans la moitié des cas .(Y. Cachin)

2) Radiomyélite et nécrose encéphalique post-radiothérapique

a) RADIOMYÉLITE :

Nous n'avons pas recueilli d'observation authentique de radiomyélite. Néanmoins l'irradiation de la moelle et du tronc cérébral est inévitable (Fletcher [21], Scanlon [69]) surtout en cas d'extension tumorale à la base du crâne ou en cas d'atteinte des nerfs crâniens. La dose délivrée au système nerveux central peut alors atteindre 6 000 rads, voire plus en cas d'irradiation transcutanée. Des accidents sont alors possibles (4 cas rapportés par Fletcher et Million [22], 2 par Tan et Khor [79], 1 par Smedal et Watson [76]). Les symptômes apparaissent tardivement (plusieurs mois, voire un an) après l'irradiation. Ce sont d'abord de simples paresthésies et une faiblesse des membres inférieurs. Tout peut en rester là, ou bien le tableau se complète en une quadriplégie

spasmodique avec exagération des réflexes ostéotendineux, signe de Babinski bilatéral, troubles dissociés de la sensibilité superficielle.

Le diagnostic doit éliminer une métastase vertébrale (radios du rachis) et un syndrome paranéoplasique.

L'évolution peut se faire vers la stabilisation ou être progressivement fatale. Le traitement est uniquement préventif.

Histologiquement (Teoh [53]), le système nerveux central présente de petites surfaces de ramollissement composées d'une substance granuleuse, éosinophile, mêlée à des débris nucléaires.

L'infiltration leucocytaire est pratiquement nulle.

La pathogénie de ce processus reste inconnue.

b) NÉCROSE ENCÉPHALIQUE POST-RADIOTHÉRAPIQUE :

Nous avons eu l'occasion d'examiner un malade présentant dans ses antécédents un accident de nécrose encéphalique consécutif au traitement d'un épithélioma du cavum. Nous pensons intéressant d'en rapporter les grandes lignes, bien que son observation à l'Institut Gustave Roussy soit postérieure à cet épisode.

● OBS. N° 17 (Dossier 1.67.5291)

Homme de 55 ans.

a) ANTÉCÉDENTS :

Découverte en 1962, à l'âge de 50 ans, d'un épithélioma du rhinopharynx (carcinome indifférencié péricubaire révélé par un catarrhe tubaire). Les radiographies montraient un envahissement du sinus sphénoïdal.

Traitement (1963) :

- 1) Radiothérapie conventionnelle (3 000 r).
- 2) Télécobalt (8 500 r).
- 3) Chimiothérapie (Endoxan : 3,2 g).

Résultat :

Disparition des lésions et retour de l'audition à la normale.

Suites :

Fortes hémicrânes droites apparues en 1965, traitées sans succès par le Tegretol ; il s'y ajoute progressivement des troubles psychopathiques de type frontal et une ataxie. Une crise d'épilepsie temporale (juillet 1965) fait évoquer l'hypothèse d'une métastase cérébrale. En août 1965, l'apparition d'une hémiparésie gauche et d'une congestion papillaire de l'œil droit font poser une indication neuro-chirurgicale. L'intervention découvre *un œdème et une nécrose du lobe temporal droit* dont les trois quarts antérieurs sont réséqués. Les suites opératoires sont bonnes en dépit de la persistance de névralgies trigéminales. Absence de déficit neurologique.

**b) EXAMENS COMPLÉMENTAIRES PRATIQUÉS A L'INSTITUT
GUSTAVE ROUSSY EN 1967.**

- 1) Fond d'œil normal.
- 2) L'électroencéphalogramme met en évidence des signes de souffrance temporo-pariétale droite avec décharges paroxystiques ayant tendance à diffuser dans les régions pariéto-centrales droites, puis dans l'ensemble du scalp.

II. — SEQUELLES

- 1) Les caries dentaires sont une séquelle presque inévitable de la radiothérapie. Lorsqu'un traitement à visée curative est entrepris, l'extraction totale des dents avant irradiation est indiquée chez les sujets dont l'état dentaire est défectueux. L'extraction est limitée aux molaires chez les sujets à dents saines (Fletcher [21]).
- 2) Le blocage de la trompe d'Eustache responsable d'une otite séreuse moyenne et d'une surdité partielle intermittente est assez fréquent. Plus grave est la surdité bilatérale de transmission, permanente et définitive. La fréquence de cette complication, bien que difficile à apprécier, n'est sûrement pas négligeable. (Y. Cachin)
- 3) La sclérose des masticateurs et de l'articulation temporo-maxillaire est cause de trismus. Nous avons observé 10 cas de trismus serré et durable dans les suites d'un traitement par irradiation. L'interprétation de ce phénomène pose des problèmes difficiles. Le cavum étant par définition inexaminable, il est souvent malaisé de trancher entre récurrence tumorale et sclérose post-radiothérapique.
La fibrose peut entraîner la compression et la paralysie de certains nerfs crâniens (principalement les quatre dernières paires).
- 4) Citons enfin la sécheresse de la cavité bucco-pharyngée, les troubles du sens gustatif, la présence de croûtes dans le cavum irradié.

DISCUSSION DES MODALITES THERAPEUTIQUES

I. — IRRADIATION TRANSCUTANEE

Elle représente le moyen thérapeutique le plus répandu et dans l'état actuel du problème, le plus généralement efficace. La roentgenthérapie conventionnelle (200 KV) est de plus en plus fréquemment remplacée par l'irradiation de haute énergie (télécobalt, accélérateur linéaire).

Cependant la radiothérapie conventionnelle est parfois encore utilisée. Avec des champs multiples (3 ou 4) il est possible de délivrer au cavum une dose-tumeur de 5 500 à 6 000 rads (Chia [53]). L'absorption osseuse reste néanmoins très importante; aussi certains auteurs pratiquent-ils une irradiation intracavitaire complémentaire par aiguilles de Radium.

Les avantages de l'irradiation de haute énergie sont connus (Berdal et Poppe [5]): simplicité technique (2 champs latéraux suffisent le plus souvent), distribution appropriée de la dose en profondeur (maximum à 6 cm), effet limité sur la peau et les tissus péritumoraux, meilleure tolérance permettant de délivrer des doses plus élevées. En contrepartie, le risque de surdoser les structures médianes (système nerveux central, larynx) est plus important. D'autre part il n'est pas prouvé que l'emploi de l'irradiation de haute énergie améliore les taux de survie. Certains auteurs, comparant leurs résultats avec le 200 KV et avec l'accélérateur linéaire, observent un taux de survie à 5 ans équivalent, voire même supérieur avec la radiothérapie conventionnelle (Dawes et Harkness [17]). Les radiations de haute énergie ne représentent sûrement pas un bouleversement thérapeutique (Bouche [47]).

Plusieurs tentatives visent actuellement à améliorer les résultats de la télécobaltthérapie :

- 1) Poursuite de l'irradiation jusqu'à la dose maximale tolérée : 8 500 rads si possible (B. Pierquin [63]).
- 2) Délivrance de la dose-tumeur en deux séries d'irradiation de 10-15 jours séparées par une interruption de trois semaines, dans le but d'augmenter l'effet biologique des radiations : « split dose therapy » (Scanlon [69] et coll., Schreyer et Kahr [71]).
- 3) Irradiation continue à faible débit (110 rads/heure) qui en est encore au stade expérimental. (B. Pierquin [62]).

Au total, l'irradiation par haute énergie de la tumeur primitive et les aires ganglionnaires cervicales à dose complète (6 000-8 000 rads en 5 à 6 semaines) est la méthode la plus couramment employée. Certains irradient en outre le médiastin supérieur (Smedal et Watson [76]).

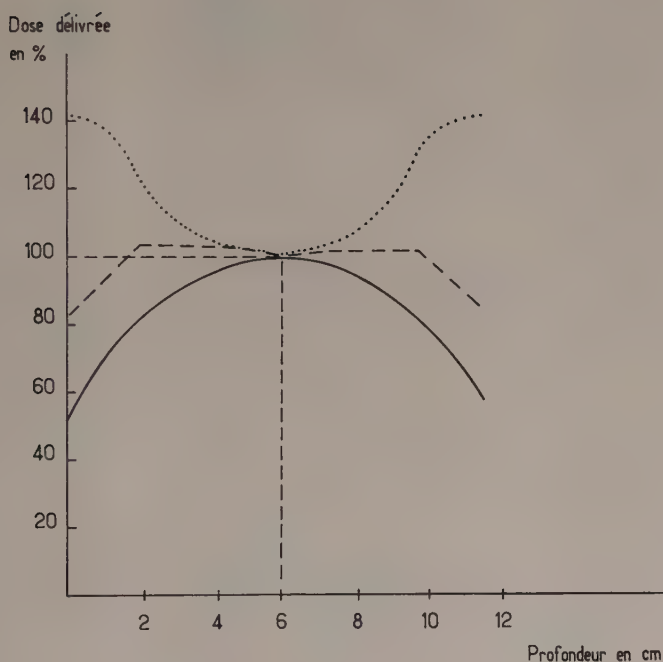
II. — IRRADIATION ENDOCAVITAIRE

Elle a bénéficié de progrès considérables depuis 20 ans. La technique de Morrison [52] (1951) consistait simplement à introduire dans le rhinopharynx un cathéter de Foley contenant des grains de Co 60. Quelques années plus tard Van Herik et Erich [82] (1955) décrivirent un applicateur de bakélite contenant des tubes de Radium, qu'ils plaçaient dans le cavum à la manière d'un tamponnement postérieur. Ils délivraient ainsi 3 000 à 3 500 rads/tumeur. Ces auteurs ne doutaient pas de la supériorité de l'irradiation transcutanée de haute énergie et proposaient simplement une méthode d'appoint aux radiothérapeutes pourvus de la seule radiothérapie conventionnelle.

En 1960 Suit et Lloyd [78] proposèrent une technique d'irradiation endocavitaire par appareil moulé et tubes de Radium très voisine de celle qui est actuellement employée à l'Institut Gustave Roussy. Ces auteurs soulignaient les avantages de leur procédé : précision de la dosimétrie et excellente adaptation du support radioactif à la masse tumorale.

La plésiocuriethérapie avec support moulé et fils d'Iridium 192 décrite par Pierquin [61] et Chassagne [13] représente actuellement la forme la plus complexe et la plus perfectionnée de l'irradiation endocavitaire.

Irradiation transcutanée Distribution théorique de la dose (D'après Berdal et Poppe)

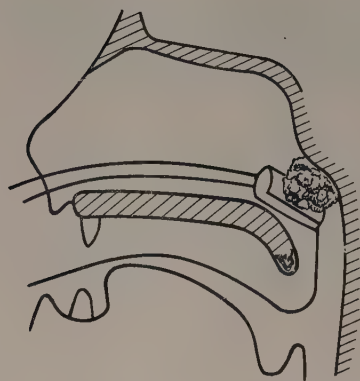


Courbe en pointillés : 200 KV - 2 champs latéraux. Pour une dose de 100 p. 10- délivrée à 6 cm de profondeur, la dose à la peau est très élevée (plus de 140 p. 100).

Courbe en tirets : 200 KV - 4 champs latéraux. La dose à la peau est moins élevée (85 p. 100).

Courbe continue : Bêtatron de 31 MEV - 2 champs latéraux. La dose à la peau n'est plus que de 55 p. 100

Procédé de Van Herik et Erich



Applicateur en place dans le cavum.

Procédé de Suit et Lloyd

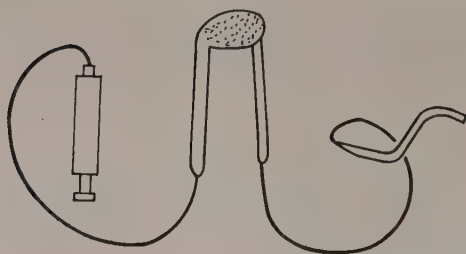


Schéma du plateau destiné à recevoir la pâte modelante et de son circuit de refroidissement. Le plateau muni de la pâte modelante est introduit à force dans le cavum par pression digitale.

Par rapport à la méthode précédente, elle présente plusieurs différences dont les plus importantes sont, outre l'emploi de l'Iridium 192, la technique de moulage du cavum et le temps supplémentaire de contrôle dosimétrique avec des fils inactifs.

La plésiocuriethérapie par Ir. 192 présente de nombreux avantages : précision de la dosimétrie, excellente coaptation entre les sources radioactives et la muqueuse, contention parfaite, absence de traumatisme opératoire, protection contre les radiations parasites quasi totale, souplesse de la méthode d'irradiation qui permet de surdoser ou sousdoser telle ou telle portion de la tumeur (Chassagne [13] et coll.) Enfin le protocole thérapeutique télécobalt (4 500 rads) - plésiocuriethérapie (4 500 rads) permet de ne délivrer que 4 500 rads à la mandibule et aux masticateurs, ce qui réduit la sclérose post-radiothérapique et les risques de trismus.

Cette méthode présente aussi quelques inconvénients :

1° Le premier est sa complexité technique, qui nécessite « une étroite collaboration entre le radiothérapeute, l'anesthésiste et le prothésiste » (Chassagne [13]).

2° Le séjour d'un volumineux corps étranger dans le cavum pendant plusieurs jours entraîne habituellement des céphalées et un état d'obnubilation.

3° Cette méthode est limitée dans ses indications : « les conditions techniques excluent à priori les tumeurs du cavum présentant un envahissement osseux qu'il ne saurait être question d'irradier par plésiocuriethérapie et les tumeurs trop volumineuses et bourgeonnantes pour lesquelles la plésiocuriethérapie ne serait efficace que dans les premiers millimètres de ces bourgeons ». (Chassagne [13]). Selon le protocole thérapeutique adopté, la réduction tumorale préalable à la plésiocuriethérapie est obtenue grâce au télécobalt. Mais le problème capital de l'envahissement osseux reste posé, car nous avons vu qu'il risquait précisément d'être méconnu ou sous-estimé.

Depuis l'avènement de l'irradiation de haute énergie, de nombreux radiothérapeutes américains (Scanlon [69] et coll., Vaeth [81], Wang [86] et coll.) sont opposés à l'irradiation intracavitaire. Vaeth [81] écrit : « l'irradiation endocavitaire, quel que soit l'élément radioactif employé, méconnaît le principe fondamental de l'irradiation naso-pharyngée, qui est de délivrer une dose cancéricide de radiations ionisantes à la fois à la tumeur et aux aires ganglionnaires adjacentes. Il est certain que, depuis l'avènement

des techniques d'irradiation de haute énergie, l'irradiation intracavitaire est contre-indiquée et qu'elle ne fait qu'augmenter le danger de radio-nécrose ».

Actuellement la plupart des auteurs américains limitent l'indication de la curiethérapie du cavum au traitement de certaines récidives locales de dimensions réduites (Scanlon [69] et coll., Hilaris [32] et coll.) alors que d'autres auteurs (Conley [16]) préfèrent traiter ces récidives par une électrocoagulation.

III. — EVIDEMENT GANGLIONNAIRE

Il s'agit d'un acte thérapeutique très controversé. Certains points font cependant l'unanimité :

- Les quelques épithéliomas du cavum sans adénopathie palpable ne sont pas justiciables d'un évidement ganglionnaire de principe.
- L'évidement ganglionnaire de nécessité ne doit être pratiqué que si la tumeur primitive paraît contrôlée, en l'absence de toute atteinte osseuse de la base du crâne, et bien sûr de métastases à distance.

Certains auteurs (Conley [16]) restent fermement partisans de l'évidement ganglionnaire. Toutefois plusieurs problèmes se posent :

1) Problème du relais ganglionnaire parapharyngé

Les détracteurs de l'évidement ganglionnaire font valoir que les ganglions sous-crâniens, c'est-à-dire le premier relais parapharyngé, sont inextirpables (Berdal et Poppe [5], Bouche [47]). Denecke conseille de rechercher ces ganglions haut situés en s'aidant d'un décollement de l'espace rétro-pharyngé, mais comme le dit R. Albrecht [3], cette suggestion, loin d'encourager à l'intervention, en souligne plutôt les difficultés.

2) Problème de l'envahissement ganglionnaire médiastinal

Papavasiliou [57] et Sasaki [68] ont montré que, contrairement aux notions classiques, la ligne de la clavicule ne représente pas une barrière infranchissable à l'envahissement ganglionnaire.

L'extension lymphatique peut être continue depuis le cavum et les ganglions sous-crâniens jusqu'aux ganglions paratrachéaux et aux hiles pulmonaires. De tels cas sont toutefois peu fréquents et la cause de mort des cancers des voies aéro-digestives supérieures n'étant que rarement la diffusion ganglionnaire de proche en proche, on ne peut opposer cet argument à la valeur carcinologique de l'acte chirurgical.

3) Problème de l'évidement ganglionnaire bilatéral

Les cas fréquents d'envahissement ganglionnaire bilatéral réclament logiquement que l'évidement soit lui aussi bilatéral. Ceci pose le problème classique de la suppression bilatérale des Veines Jugulaires Internes. L'évidement ganglionnaire bilatéral en deux temps (séparés par un intervalle de 4 semaines) est mieux supporté que l'évidement bilatéral en un temps. Il semble néanmoins prudent de conserver une Veine Jugulaire Interne, quel que soit l'intervalle qui sépare les deux temps opératoires.

4) Problèmes de l'évidement ganglionnaire conservateur

Les séquelles d'un évidement bilatéral du cou sont supérieures à celles d'une irradiation transcutanée par haute énergie (Hanks et Bagshaw [28]). C'est en vue de réduire les séquelles de l'acte chirurgical que certains (Bocca) ont proposé la technique de l'évidement ganglionnaire conservateur (avec conservation du Sterno-Cléido-Mastoïdien, du Nerf Spinal et de la Veine Jugulaire Interne).

Selon son promoteur, cette intervention concilie les impératifs fonctionnels et carcinologiques. Pour qui en a l'expérience, la valeur carcinologique de cet évidement ne paraît pas inférieure à celle de l'évidement classique (Y. Cachin).

Le problème des indications de l'évidement conservateur dans le traitement des métastases ganglionnaires des épithéliomas du cavum se pose de la façon suivante :

- 1) La première indication de la technique conservatrice est celle de l'évidement de principe (Cachin [10] et coll.). Or, nous avons vu que les évidements de principe n'ont pas leur place dans le traitement des épithéliomas du cavum.
- 2) Le vrai problème est en fait celui des évidements bilatéraux, où la technique conservatrice présente le maximum d'intérêt théorique, surtout si l'on envisage un traitement radiochirurgical des aires ganglionnaires.

Dans notre série de malades, l'indication de l'évidement conservateur a été discutée en fonction des résultats de l'irradiation de la tumeur primitive à dose complète et des aires ganglionnaires à la dose de 4 500 rads. L'indication typique est représentée par des sujets jeunes, chez qui la tumeur primitive paraît stérilisée et dont les adénopathies, bilatérales au premier examen, ont bien réagi à la radiothérapie (régression importante ou disparition).

En pratique, le sacrifice du nerf spinal est souvent nécessaire, sachant la fréquence des adénopathies spinales satellites des épithéliomas du cavum. Le tableau suivant indique la répartition des types d'évidement ganglionnaire pratiqués. Il montre que les éléments anatomiques conservés sont assez variables. Deux malades seulement ont bénéficié d'un évidement conservateur bilatéral typique.

TABLEAU 9: *Epithéliomas du cavum.*
(Institut Gustave Roussy 1960-1967)

Différents types d'évidements ganglionnaires pratiqués.

Evidement unilatéral classique	20
Evidement unilatéral avec conservation du S.C.M. et du Spinal	1
Evidement bilatéral avec conservation d'une Jugulaire Interne	7
Evidement bilatéral avec conservation unilatérale de la Jugulaire Interne et du S.C.M.	1
Evidement bilatéral avec conservation unilatérale de la Jugulaire Interne et du Spinal	1
Evidement bilatéral avec conservation des deux Jugulaires Internes	2
Evidement bilatéral avec conservation des deux Jugulaires Internes et des deux S.C.M.	1
Evidement bilatéral conservateur typique (Jugulaire Interne, S.C.M., Spinal)	2
TOTAL ..	35

IV. — CONCLUSION

Il est très difficile de proposer un protocole thérapeutique homogène pour les épithéliomas du cavum. Le chirurgien et le radiothérapeute se heurtent tous deux à de grands obstacles. A la suite des travaux sur la chirurgie du cavum de Seifert, Wilson [87, 88], Zange et Zöllner [92], certains auteurs (Shedd [72] et coll.) ainsi que l'Ecole Allemande (R. Albrecht [3], Ey et Schwab [20], Jatho [35], Hager [27]) adoptent une attitude nuancée qui, en fonction des cas particuliers, combine la chirurgie et la radiothérapie, tant sur la tumeur primitive que sur les aires ganglionnaires.

Certains points sont cependant acquis :

- 1) La tumeur primitive ne se prête qu'exceptionnellement à la chirurgie d'emblée. Elle doit en règle être traitée par irradiation transcutanée de haute énergie, en sachant que si sa radiosensibilité, appréciée sur les résultats immédiats, est très grande, sa radiocurabilité est bien moindre, comme le prouve la fréquence des récidives locales.
- 2) Les adénopathies des épithéliomas du cavum sont, actuellement, considérées par de nombreux auteurs, non seulement comme radiosensibles, mais aussi comme très souvent radiocurables. (Fletcher [21], Hanks et Bagshaw [28], Little [44], Perez [59]). Cela explique l'attitude des auteurs qui ne pratiquent pas d'évidement ganglionnaire, ou bien qui le pratiquent après irradiation complète, s'il persiste des reliquats ganglionnaires ou encore en cas de récurrence ganglionnaire (R. Albrecht [2], Chan et Stein [12], Fletcher et Million [22]). Encore faut-il remarquer que les risques de désunion cutanée et de rupture carotidienne sont alors réels (Perez [59], nos propres observations). C'est pourquoi certains se contentent d'une simple adénectomie, ou, ce qui paraît aussi valable (Chan et Stein [12]) pratiquent une irradiation complémentaire par champ réduit.
- 3) Nous pensons donc que dans l'ensemble, la télécobaltthérapie de la tumeur primitive et des aires ganglionnaires à dose complète représente actuellement la meilleure solution et que la chirurgie doit être réservée aux échecs et aux récidives.
- 4) Cette chirurgie post-radiations doit s'entourer d'un maximum de précautions pour essayer de limiter le risque de désunion secondaire. C'est ici que prend toute son importance le tracé

de l'incision cutanée qui doit assurer une vascularisation correcte et dont le trajet ne doit jamais croiser l'axe carotidien dans la région la plus vulnérable.

Il faut encore :

- Eviter les décollements inutiles.
- Ne pas traumatiser les muscles qui doivent rester en place.
- Réséquer systématiquement les muscles décollés lors de l'intervention afin d'éviter leur nécrose secondaire.
- Soigner tout particulièrement l'hémostase pour éviter les hématomes facteurs de surinfection.
- Suturer les plans superficiels avec efficacité, mais sans striction inutile sur les nœuds.
- Prolonger l'antibiothérapie post-opératoire pendant trois semaines. (Y. Cachin [10]).

Peut-être peut-on conclure avec R. Albrecht [2], Von Kup et Lange [37], que le succès ou l'échec dépendent moins de la méthode employée que de l'expérience clinique du thérapeute et de sa maîtrise technique. Il est donc souhaitable que ces malades soient traités dans des centres spécialisés, bien équipés.

Notons enfin que la diffusion métastatique des épithéliomas du cavum est considérable, et qu'une réelle amélioration de la survie sera obtenue lorsqu'on disposera d'un moyen thérapeutique efficace contre l'ensemble des cellules néoplasiques de l'organisme et non pas seulement contre celles d'un territoire anatomique défini.

CONCLUSIONS

I. — 107 épithéliomas du cavum ont été observés à l'Institut Gustave Roussy, de 1960 à 1967 ; 45 p. 100 seulement des malades étaient originaires de France métropolitaine ; 36,4 p. 100 étaient de sexe féminin ; 49 p. 100 étaient âgés de plus de 50 ans.

II. — Les difficultés diagnostiques sont considérables, puisque moins de la moitié des malades ont été adressés avec un diagnostic de tumeur du rhinopharynx posé ou évoqué. Un tiers sont venus consulter pour des adénopathies cervicales en apparence primitives. Chez cinq malades, la porte d'entrée rhinopharyngée n'a pu être découverte qu'après un délai plus ou moins long.

III. — Le bilan initial de l'extension tumorale reste approximatif en dépit des progrès de l'endoscopie et de l'usage systématique des tomographies. En particulier le problème crucial de l'envahissement osseux ne peut pas toujours être résolu. Cela explique les difficultés de la classification TNM ; aucun des systèmes proposés jusqu'à maintenant n'est parfaitement satisfaisant.

IV. — Bien que subsistent de nombreuses incertitudes, la classification histopathologique des épithéliomas du cavum tend à se simplifier. Les termes d'épithéliomas à cellules de transition et de lymphoépithéliome disparaissent peu à peu de la nomenclature.

Le polymorphisme de ces tumeurs rend hasardeuse toute évaluation pronostique en fonction du type histologique et explique les multiples contradictions relevées dans la littérature.

V. — L'originalité du protocole thérapeutique de l'Institut Gustave Roussy réside dans l'emploi de la pléiocuriethérapie avec support moulé et fils d'Iridium 192 dans le traitement des formes peu évoluées (T_1 et T_2).

Calculée sur l'ensemble des malades, la survie à 3 ans est de 31 p. 100, la survie à 5 ans de 20 p. 100. La survie des malades traités selon le protocole est de 37 p. 100 à 3 ans et de 25 p. 100 à 5 ans. Le protocole actuel ne paraît donc pas avoir confirmé les espoirs d'amélioration importante du taux de survie que l'on plaçait en lui.

VI. — La radiosensibilité de la tumeur primitive paraît très importante si l'on se fie aux résultats immédiats du traitement. Par contre sa radiocurabilité est bien inférieure, comme le prouve la fréquence des récidives locales (25 à 28 p. 100). Néanmoins la télécobaltthérapie à dose complète représente actuellement le meilleur traitement de la tumeur primitive.

VII. — Les adénopathies sont incontestablement radiocurables. Il paraît donc justifié de proposer une télécobaltthérapie complète sur les aires ganglionnaires (7 000 rads), suivie éventuellement d'une chirurgie ganglionnaire s'il persiste un reliquat en fin d'irradiation, c'est-à-dire plus une adénectomie élargie qu'un évidement complet afin de limiter les risques post-opératoires après cette dose importante de radiations.

VIII. — Enfin la diffusion métastatique des épithéliomas du cavum est considérable (au moins un cas sur trois). Une réelle amélioration de la survie sera obtenue lorsque l'on disposera d'un moyen thérapeutique efficace contre l'ensemble des cellules néoplasiques de l'organisme et non pas seulement contre celles d'un territoire anatomique défini.

Vu, le Doyen :
MONSAINGEON

Vu, le Président de Thèse :
DENOIX

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. ACQUARELLI (M.J.) et PETER (A.S.). — Obscure symptoms and signs related to the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. (*Laryngoscope*, 73 : 760-768, 1963.)
2. ALBRECHT (R.). — Die Nasenrachentumoren und Ihre Behandlung. (*Arch. Ohr. Nas. Kehl. hk.*, 175 : 1-68, 1959.)
3. ALBRECHT (R.). — Geschwülste des Nasenrachens. In : Berendes - Link - Zöllner, Handbuch der HNO-Heilkunde Bd.I.S., 538-580, 1966.)
4. BERCI (G.), FLEMING (W.B.) et coll. — New endoscopic technique for examination and cinematography of the nasopharynx. (*Cancer*, 20 : 2013-2019, 1967.)
5. BERDAL (P.) et POPPE (E.). — Malignant tumors of the nasopharynx. Preliminary results of treatment with high energy Roëntgen rays (31 MEV Betatron). (*Acta Radiol.*, 58 : 241-252, 1962.)
6. BOHORQUEZ (J.F.) — The influence of the relationship'local tumor extent-time'upon the evolution of tumors of the nasopharynx. (*Amer. J. Roentgenol.*, 105 : 536-549), 1969).
7. BOREJKO (J.), KUKOLEWSKA-MACHNICKA (J.). — Wyniki leczenia promieniami x 39 chorych na nowotwory jamy nosowo-gardlowej. (*Pol. Przegl. Radiol.*, 32 : 679-686, 1968.)
8. BRÉHANT (J. et MUSSINI-MONTELLIER (J.). — Esquisse de la physionomie du cancer en Algérie. (*Bull. alg. Carcinologie*, 11 : 19, 1959.)
9. BRUGÈRE (J.), CACHIN (Y.) et coll. — Bilan du traitement des épithéliomas du cavum. A propos de 90 cas observés à l'Institut Gustave Roussy, de 1960 à 1966. (*Ann. Oto-Laryng*, Paris, 87 : 565-572, 1970.)
10. CACHIN (Y.), GUERRIER (Y.) et coll. — Les adénopathies cervicales néoplasiques. Rapport au Congrès Français d'O.R.L., octobre 1969. (*Arnette*, édit., Paris).
11. CHADLI (A.) et PHILIPPE (E.). — La physionomie du cancer en Tunisie. (*Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, 37 : 397-441, 1960.)

12. CHAN (P.Y.M.) et STEIN (J.J.). — Cancer of the nasopharynx. (*Calif. Méd.*, 110 : 375-377, 1969.)
13. CHASSAGNE (D.), JANVIER (L. et coll.). — La plésiocuriethérapie des cancers du cavum avec support moulé et Iridium 192. (*Ann. Radiol.*, 6 : 719-726, 1963.)
14. CHAVANNE (G.), PELLIER (D.) et coll. — A propos de l'exploration radiographique des tumeurs du rhinopharynx. (*Gaz. Méd.*, 75 : 251-268, 1968.)
15. CLARK (G.) et BERCI (G.). — A method for endoscopic inspection and photography of the Nasopharynx. (*Arch. Otolaryng.*, 86 : 183-186, 1967.)
16. CONLEY (J.). — Concepts in head and neck surgery. (*Georg Thieme Verlag. Stuttgart*, 1970, p. 107-108.)
17. DAWES (J.D.K.), HARKNESS (D.G.) et coll. — Malignant disease of the nasopharynx (*J. Laryng.*, 83 : 211-238, 1969.)
18. DIGBY (K.H.), FOOK (W.L.) et coll. — Nasopharyngeal Carcinoma. (*Brit J. Surgery*, 28 : 517-537, 1941.)
19. DOYLE (P.J.). — Approach to tumor of the nose, nasopharynx and paranasal sinuses. (*Laryngoscope*, 78 : 1756-1762, 1968.)
20. EY (W.) et SCHWAB (W.). — Die Behandlung bösartiger Nasenrachengeschwülste mit dem kombinierten chirurgisch-radiologischen Verfahren der Heidelberger Klinik. (*Arch. Ohr. Nas. Kehl. Hk.*, 175 : 228-235, 1959.)
21. FLETCHER (G.H.), HEALEY (Jr.) et coll. — Nasopharynx. In : Mac COMB (W.S.) (W.S.) et FLETCHER (G.H.). Cancer of the head and neck. (*The Wilkins Company. Baltimore* 1967.)
21. FLETCHER (G.H.), HEALEY (Jr. J.E.) et coll. — Nasopharynx. In : Mac COMB (*Amer. J. Roentgenol.*, 93 : 44-55, 1965.)
23. GODTFREDSEN (E.) et LEDERMAN (M.). — Diagnostic and pronostic roles of ophtalmoneurologic signs and symptoms in malignant nasopharyngeal Tumors. (*Amer. J. Ophth.*, 59 : 1063-1069, 1965.)
24. GOLDSCHMIDT (F.). — Zur Röntgenbestrahlung maligner Epipharynx-tumoren. (*Arch. Ohr. Nas. hk.*, 175 : 241-244, 1959.)
25. GOLLMITZ (H.). — Die Behandlung der bösartigen Nasenrachengeschwülste in der HNO Klinik der Martin Luther Universität Halle. (*Arch. Ohr. Kehl. hk*, 175 : 235-241, 1959.)
26. GUDNASON (D.). — Cancer of the epipharynx. Report on 18 patients. (*J. Laryng.*, 84 : 795-807, 1970.)
27. HAGER (A.). — Erfahrungsbericht über die bösartigen Nasenrachen-geschwülste. (*M Schr. Ohr. hk. Berlin*, 95 : 428-435, 1961.)
28. HANKS (G.E.), BAGSHAW (M.A.) et coll. — The management of cervical lymph node metastasis by megavoltage radiotherapy. (*Amer. J. Roentgenol.*, 105 : 74-82, 1969.)

29. HARA (H.J.). — Cancer of the nasopharynx. Review of the literature. Report of 72 cases. (*Laryngoscope*, 79: 1315-1319, 1969.)
30. HARE (H.F.) et CREWS (Q.F.). — Nasopharyngeal tumors. 3 to 5 year survival. (*Amer. J. Roentgenol.*, 89: 35-40, 1963.)
31. HENLE (G.), HENLE (W.) et coll. — Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, 59: 94-101, 1968.)
32. HILARIS (B.S.), LEWIS (J.S.) et coll. — Therapy of recurrent cancer of the nasopharynx. Value of interstitiel and intracavitary irradiation. (*Arch. Otolaryng.*, 87: 506-510, 1918.)
33. HUONG (G.C.), BUU-HOI (N.P.) et coll. — Les cancers du nasopharynx au Vietnam. (*Ann. Otolaryng.*, Paris, 86: 267-278, 1969.)
34. ITO (Y.), TAKAHASHI (T.) et coll. — High anti-EB virus titer in sera of patients with nasopharyngeal carcinoma: a small-scaled seroepidemiological study. (*Gann.* 60: 335-340, 1969.)
35. JATHO (K.). — Zur Symptomatologie und Therapie bösariger Geschwülste des Nasenrachens. (*Arch. Ohr. Nas. Kehl. hk.* 175: 250-256, 1959).
36. KONECNY (Z.). — Etiology of malignant tumors of the nasopharynx. A contribution. (*Neoplasma*, 17: 79-84, 1970.)
37. KUP (W. VON) et LANGE (D.). — Zu den boesartigen Geschwuelsten in der Hals-Nasen-Ohren Heilkunde. I. Epipharynx-Tumoren. (*Arch. Geschwulstforsch.*, 34: 62-86, 1969.)
38. LEDERMAN (M.). — Cancer of the nasopharynx. Its natural history and treatment. (Springfield, Ill., *Charles C. Thomas*, 1961.)
39. LEHRNBECHER (W.), LUCAS (G.J.) et coll. — Nasopharyngeal carcinoma with neuro-ophthalmic signs. New aspects of diagnosis and treatment. (*Sth. Med. J.* 63: 727-730, 1970.)
40. LIANG (P.C.). — Studies on nasopharyngeal carcinoma in the Chinese. Statistical and laboratory investigations (*Chin. Med. J.*, 83: 373-390, 1964.)
41. LIANG (P.C.), CH'EN (C.C.) et coll. — The histopathologic classification, biologic characteristics and histogenesis of nasopharyngeal carcinoma. (*Chin. Med. J.*, 81: 629-658, 1962.)
42. LIKHATCHOV (A.G.). — Clinique et traitement des tumeurs malignes du rhinopharynx. (*Ann. Otolaryng.*, Paris, 79: 42-45, 1962.)
43. LIN (H.S.), LIN (C.S.) et coll. — Fine structure of nasopharyngeal carcinoma with special reference to the anaplastic type. (*Cancer*, 23: 390-405, 1969.)
44. LITTLE (J.B.), SCHULZ (M.D.) et coll. — Radiation therapy for cancer of nasopharynx. Longterm follow up on 113 adequately treated patients. (*Arch. Otolaryng.*, 77: 621-624, 1963.)

45. LORING (M.F.). — Malignant tumors of the nasopharynx. (*Amer. J. Roentgenol.*, 93: 36-43, 1965.)
46. LO RUSSO (D.), LIPPI (L.). — Considerazioni sulle vie d'accesso ai tumori del rinofaringe. (*Boll. Mal. Orecch.*, 85 : 128-143, 1967.)
47. MADURO (R.) et BOUCHE (J.). — Les maladies du pharynx. (*Masson & Cie*, Editeurs, Paris, 1961.)
48. MANSOURI (M.D.), STREILKA (J.) et coll. — Difficultés et erreurs de diagnostic dans les tumeurs malignes du cavum. (*Tunisie Médicale*, 1 : 81-83, 1968.)
49. MARTINSON (F.D.). — Cancer of the nasopharynx in Nigeria. (*J. Laryng.*, 82 : 1119-1128, 1968.)
50. MATZ (G.J.) et CONNER (G.H.). — Nasopharyngeal cancer. (*Laryngoscope*, 78: 1763-1767, 1968.)
51. MILLER (W.E.), HOLMAN (C.B.) et coll. — Roentgenologic manifestations of malignant tumors of the nasopharynx. (*Amer. J. Roentgenol.*, 106: 813-823, 1969.)
52. MORRISON (L.F.). — Radiocobalt in Otolaryngology (*Arch. Otolaryng.*, 53: 153-159, 1951.)
53. MUIR (C.S.) et SHANMURAGATNAM (K.). — Cancer of the nasopharynx. Symposium U.I.C.C. (*Munskgaard*, éditeur, Copenhagen, 1967.)
54. OLD (L.J.), BOYSE (E.A.) et coll. — Precipitating antibody in human serum to an antigen present in cultured Burkitt's lymphoma cells. (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, 56: 1699-1704, 1966.)
55. ORESKOVIC (M.) PETRIC (K.) et coll. — The oto-neuro-ophtalmologic diagnosis in tumors of the nasopharynx and of the apex of the petrous pyramid. (*J. Laryng.*, 82: 633-637, 1968.)
56. ORMEROD (F.C.). — Bösartige Tumoren des Nasenrachens. (*Arch. Ohr. Nas. Kehl. hk.*, 175: 221-227, 1959.)
57. PAPAVALIOU (C.G.). — Intrathoracic spread of nasopharyngeal cancer. (*Cancer*, 21: 940-944, 1968.)
58. PAPAVALIOU (C.G.). — Pulmonary metastases from cancer of the nasopharynx associated with hypertrophic osteoarthropathy. (*Brit. J. Radiol.*, 36: 680-684, 1963.)
59. PEREZ (C.A.), ACKERMANN (L.V.) et coll. — Cancer of the nasopharynx. Factors influencing prognosis. (*Cancer*, 24: 1-17, 1969.)
60. PFISTERER (H.). — Diagnose und Fehldeutungen von malignen Epipharynx Tumoren. (*Arch. Ohr. Nas. Kehl. hk.*, 175: 261-267, 1959.)
61. PIERQUIN (B.). — Précis de curiethérapie, p. 145-152. (*Masson & Cie*, édit., Paris, 1964.)

62. PIERQUIN (B.), BAILLET (F. et coll.). — L'effet différentiel de l'irradiation continue ou semi-continue à faible débit des carcinomes épidermoïdes. Note préliminaire. (*J. Radiol. Electrol.*, 51 : 533-536, 1970.)
63. PIERQUIN (B.), CACHIN (Y.) et coll. — Etude de 49 cas de carcinomes épidermoïdes du cavum traités à l'Institut Gustave Roussy de 1960 à 1965. (*Presse Méd.*, 76: 1565-1566, 1968.)
64. PUCCINELLI (A.D.). — Diagnostic radiologique et traitement des tumeurs du rhinopharynx. (*Gaz. Méd. Fr.*, 25: 4773-4776, 1969.)
65. REISNER (K.), GOSEPATH (J.). — Die Roentgenschnittuntersuchung bei malignen Tumoren des Nasopharynx. (*Fortsch. Roentgenstr.*, 108: 493-510, 1968.)
66. RICCABONA (A. Von) et WASSERBURGER (K.). — Erfahrungen der Klinik und der Radiumbehandlung des Epipharynx-Carcinoms. (*Arch. Ohr. Nas. Kehl. hk.*, 175: 244-250, 1959.)
67. ROUSSEL (J.), SCHOUMACHER (P.) et coll. — Les cancers à localisation ORL chez la femme. (*J. Radiol. Electrol.*, 50: 165-166, 1969.)
68. SASAKI (C.T.). — Lung metastasis by lymphatic spread from nasopharynx. (*Arch. Otolaryng.*, 87: 396-399, 1968.)
69. SCANLON (P.W.), RHODES (R.E.) et coll. — Cancer of the nasopharynx : 142 patients treated in the 11 year period 1950-1960. (*Amer. J. Roentgenol.*, 99: 313-325, 1967.)
70. SCHMIDT (M.C.). — Cancer of the nasopharynx. (*Radiology*, 78: 751-759, 1962.)
71. SCHREYER (H.) et KAHR (E.). — Strahlentherapeutische Behandlungsergebnisse bei Epipharynx und Tonsillentumoren. (*Strahlentherapie*, 137: 1-8, 1969.)
72. SHEDD (D.P.), HESSEN (C.F. VON) et coll. — Cancer of the pharynx in Connecticut., 1935-1959. (*Cancer*, 21: 706-713, 1968.)
73. SITBON (J.). — Le cancer du cavum en Algérie. (*Bull. alg. Carcinologie*, 11 : 385-394, 1959.)
74. SITBON (J.) et TESTU (J.). — Considérations sur le traitement des cancers du rhinopharynx. (*Rev. Laryng.*, 89: 517-522, 1968.)
75. SKOWRONSKI (S.), SKOWRONSKA (I.) et coll. — Ocena wartosci rentgenterapii konwencjonalnej w leczeniu nowotworow jamy nosowo-gardlowej (*Nowotwory*, 17 : 257-262, 1967.)
76. SMEDAL (M.I.) et WATSON (J.R.). — Treatment of cancer of the nasopharynx with two million volt radiation. (*S. Clin. North America*, 39: 669-675, 1959.)
77. STRUBEN (W.H.). — Lymphoepithelioma. (*Pract. Oto-Rhino-Laryng.*, 30 : 207-213, 1968.)

78. SUIT (H.D.), LLOYD (R.S.) et coll. — Technique for intracavitary irradiation of the nasopharynx. (*Amer. J. Roentgenol.*, 84: 629-631, 1960.)
79. TAN (B.C.) et KHOR (T.H.). — Radiation myelitis in carcinoma of the Nasopharynx. (*Clin. Radiol.*, 20 : 329-331, 1969.)
80. TEOH (T.B.). — Epidermoid carcinoma of the nasopharynx among Chinese. A study of 31 necropsies. (*J. Path. et Bact.*, 73 : 451-465, 1957.)
81. VAETH (J.M.). — Nasopharyngeal malignant tumors. 82 consecutive patients treated in period of 22 years. (*Radiology*, 74 : 364-372, 1960.)
82. VAN HERIK (M.) et ERICH (J.B.). — A radium applicator for treating carcinoma of the nasopharynx. (*Arch. Otolaryng.*, 62 : 198-201, 1955.)
83. VEGA (M.F.). — Estudio de 55 casos de tumor maligno de cavum. (*Acta Oncol.*, 4 : 181-193, 1965.)
84. VERNE (J.). — Précis d'Histologie. (MASSON & CIE, Editeurs, Paris, 1960.)
85. WANG (D.Y), BULBROOK (R.D.) et coll. — Plasma-levels of the sulfate esters of dehydroepiandrosterone and androsterone in Kenyan men and their relation to cancer of the nasopharynx. (*Lancet*, 1 : 1003-004, 1968.)
86. WANG (G.C.), LITTLE (J.B.) et coll. — Cancer of nasopharynx, its clinical and radiotherapeutic considerations. (*Cancer*, 15 : 921-926, 1962.)
87. WILSON (C.P.). — Observations on the surgery of the nasopharynx. (*Ann. Otolaryng.*, St-Louis, 66 : 6-40, 1957.)
88. WILSON (C.P.). — The approach to the nasopharynx. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 4 : 353-358, 1951.)
89. YEH (S.). — Histological classification of nasopharyngeal cancer. (*Cancer*, 15 : 895-920, 1962.)
90. YEH (S) et COWDRY (E.V.). — Incidence of malignant tumors in Chinese, especially in Formosa. (*Cancer*, 7 : 425-426, 1954.)
91. ZAUCHE (A.) et BRUGERE (J.). — Les cancers du cavum en Tunisie. (*La Tunisie Médicale*, n° 4, juillet-août 1969.)
92. ZOLLNER (F.). — Die Grenzen der Operabilität der Geschwülste des Nasenrachens. (Unterbindung der Carotis Interna im Canalis Caroticus, Freilegung des Sinus Cavernosus). (*Z. Laryng.*, 31 : 1-10, 1952.)

